



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KRONİK ÖZÜRLÜLÜK
OLUŞTURAN SEMPTOMLAR ÜZERİNDE TRANSKRANYAL DİREK
AKIMIN (TDCS) ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ECE ZEYNEP KARAKULAK

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL - 2018

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : Ece Zeynep KARAKULAK
Tez Başlığı : Multipl Skleroz Hastalarında Kronik Özürlülük Oluşturan
Semptomlar Üzerinde Transkranyal Direk Akımın (TDCS)
Etkilerinin Araştırılması
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 09.01.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof.Dr.Lütfü HANOĞLU

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Temel TOMBUL

Medeniyet Üniversitesi

Doç.Dr.Süleyman YILDIRIM

İstanbul Medipol Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 17/01/2018 tarih ve 2018/03-16 sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



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 içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ece Zeynep Karakulak



TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, anlayışı ve ilgisiyle her zaman rehberlik eden saygıdeğer tez danışmanım İstanbul Medipol Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na,

Tecrübe ve bilgi birikimlerini paylaşarak tez çalışmamı oluşturmamda destek olan, MS hastalarına ulaşmamda büyük yardımları olan değerli nörolog hocalarım Doç. Dr. Erkingül Birday'a ve Yrd. Doç. Dr. Özge Arıcı Düz'e,

Tezimin her aşamasında emeği olan, fikirleri ve tavsiyeleriyle bilimsel çalışma hazırlama konusunda yol gösteren ve birlikte çalışmaktan çokça keyif aldığım Sinirbilim Anabilim Dalı doktora öğrencisi Kübra Soğukkanlı Kadak'a,

Yükseköğrenim hayatımız boyunca birlikte olduğumuz, sevgi ve desteklerini hep hissettiğim dostlarım Mevhibe Sarıcaoğlu ve Ebru Coşkun'a,

Kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum, çalışmamızda gönüllü olan MS hastalarına,

Ve her koşulda yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, sevgilerini her zaman hissettiğim ve çok sevdiğim kıymetli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Ece Zeynep Karakulak

Aralık 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
TABLOLAR LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Multipl Skleroz.....	6
4.1.1. Tanım.....	6
4.1.2. Epidemiyoloji.....	7
4.1.3. Patofizyoloji.....	7
4.1.4. Klinik Özellikler.....	9
4.1.4.1. MS Türleri.....	9
4.1.5. Tanı.....	10
4.1.6. Tedavi.....	12
4.2 Bilişsel İşlevler.....	12
4.2.1. Multipl Sklerozda Bilişsel ve Emosyonel Bozukluk.....	15
4.2.2. Bilişsel Bozukluklarda Tedavi Yöntemleri.....	18
4.3. MS'te Görülen Diğer Problemler.....	19
4.4. Nöromodülasyon ve tDCS.....	21

5. YÖNTEM VE GEREÇ	25
5.1. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı.....	27
5.2. Nöropsikometrik Değerlendirme Araçları.....	29
5.3. Nörogörüntüleme (fNIRS).....	32
5.4. Diğer Ölçekler.....	36
5.5. İstatistik.....	39
6. BULGULAR	40
6.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	40
6.2. Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları.....	40
6.3. Diğer Klinik Ölçeklerin Değerlendirme Sonuçları.....	43
6.4. Bilgisayar Ortamında Oluşturulan Testlerin Davranışsal Analizi.....	45
6.5. fNIRS Nörogörüntüleme Sonuçları.....	47
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇ	59
9. KAYNAKLAR	60
10. EKLER	76
11. ETİK KURUL ONAYI	95
12. ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR LİSTESİ

MS	: Multipl Skleroz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
KBB	:Kan-Beyin Bariyeri
RRMS	:Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
DMD	:Disease Modifying Drugs (Hastalık Düzenleyici İlaçlar)
PFC	:Prefrontal Korteks
DLPFC	:Dorsolateral Prefrontal Korteks
OFC	:Orbitofrontal Korteks
ACC	:Anterior Singulat Korteks
WM	:Working Memory (Çalışma Belleği)
tDCS	:Transkranyal Doğru Akım Uyarımı
fNIRS	:Fonksiyonel Yakın Kızılaltı Spektroskopisi
REM	:Rapid-Eye-Movement Uyku Fazı
NREM	:Non-REM Uyku Fazı
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
EDSS	:Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği)
HbO₂	:Oksihemoglobin
HbR	:Deoksihemoglobin

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No.
Tablo 4.1.5.1 : Revize McDonald 2010 MS Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 6.1.1. : Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	40
Tablo 6.2.1. : Katılımcıların NPT Değerlendirme Sonuçları.....	41
Tablo 6.3.1. : Diğer Ölçeklerin İstatistiksel Değerleri.....	44
Tablo 6.4.1. : Bilgisayar Ortamındaki Stroop Test'in Davranışsal Verileri.....	45
Tablo 6.4.2. : Bilgisayar Ortamındaki Stroop Testin Enterferans Değeri.....	46
Tablo 6.5.1. : Stroop Testte Nötr Ve Uyumsuz Uyanlar Sırasında Kanallardaki ΔHbO_2	47
Tablo 6.5.2. : Stroop Testte Enterferans Durumunda Kanallardaki ΔHbO_2	48
Tablo 6.5.3. : PFC Bölgelerindeki Kanalların Ortalama ΔHbO_2 Değerleri.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 5.1.	: Çalışmamızda kullanılan protokol ve zaman çizelgesi.....	26
Şekil 5.1.1.	: tDCS cihazı modellemesi.....	27
Şekil 5.1.2.	: Fronto-serebellar tDCS protokolü elektrot yerleşimleri.....	28
Şekil 5.3.1.	: fNIRS kepi ile kaynak ve alıcılar.....	33
Şekil 5.3.2.	: fNIRS kaydı sırasında kaynak ve alıcılar arasındaki kanalların PFC’de yerleşimi.....	33
Şekil 5.3.3.	: Stroop Test uyaranları.....	35
Şekil 5.3.4.	: Stroop Test uyaran şeması.....	35
Şekil 6.2.1.	: İleri sayı menzili testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri	42
Şekil 6.2.2.	: Anlık görsel bellek testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	42
Şekil 6.2.3.	: Uzun süreli görsel bellek testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	42
Şekil 6.2.4.	: Fonemik sözel akıcılık testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	43
Şekil 6.2.5.	: Stroop Test enterferans sürelerinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	43
Şekil 6.4.1.	:Stroop Test’te nötr uyaranlara verilen reaksiyon zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	45

Şekil 6.4.2.	:Stroop Test'te uyumsuz uyarılara verilen reaksiyon zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	46
Şekil 6.4.3.	:Stroop Test'te enterferans zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri.....	46
Şekil 6.5.1.	: Stroop Test'te anlamlı ΔHbO_2 görülen kanallar.....	49
Şekil 6.5.2.	:DLPFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2	50
Şekil 6.5.3.	: OFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2	50
Şekil 6.5.4.	: MFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2	51
Şekil 6.5.5.	: Stroop Test sırasında katılımcıların prefrontal kortekslerinde aktive olan bölgeler.	51
Şekil 6.5.6.	: Uygulama sonrası ΔHbO_2 – Uygulama öncesi ΔHbO_2	52
Şekil 6.5.7.	: Uygulama sonrasında, öncesine göre anlamlı olarak değişen bölgeler.....	52

1. ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KRONİK ÖZÜRLÜLÜK OLUŞTURAN SEMPTOMLAR ÜZERİNDE TRANSKRANYAL DİREK AKIMIN (tDCS) ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminde immün reaksiyonlar sonucu plak oluşumuyla ve bu plakların yerleşimine göre semptom oluşurmasıyla karakterizedir. Bu araştırmanın amacı, invaziv olmayan bir nöromodülasyon aracı olan tDCS'in fronto-serebellar protokolde uygulandığında relapsing-remitting multipl skleroz hastalarının kronik özürlülük oluşturan semptomları üzerindeki etkilerini araştırmaktır. tDCS'in sağlıklı ve hasta bireylerde çeşitli protokollerle uygulandığında fonksiyonel iyileşme sağladığı literatürde pek çok çalışmada bildirilmiştir. Çalışmamızda 10 günlük protokolde günde 20 dk. olmak üzere 2mA. akımlı tDCS uygulanmış olup uygulama öncesi ve sonrasında çeşitli değerlendirme yöntemleriyle hastaların performansları izlenmiştir. Nöropsikometrik değerlendirme kapsamında standardize mini mental test, sayı menzili, görsel bellek, mantıksal bellek, Öktem SBST, sözel akıcılık testi, Stroop test, yüz tanıma ve çizgi yönü belirleme testleri uygulanmıştır. Bunlar dışında kalan parametreleri değerlendirmek için kullanılan ölçekler ise EDSS, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS), McGill Melzack Ağrı Formu ve SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği'dir. Nörogörüntüleme yöntemi olarak ise nöral aktivite belirtisi olan hemodinamik değişiklikleri ölçen fNIRS uygulanmıştır. Görüntüleme sırasında Renk-Kelime Stroop Testi yapılarak davranışsal ve hemodinamik yanıtlar kayıt altına alınmıştır. Sonuçta yürütücü işlevleri değerlendiren test skorlarında ve PFC hemodinamik yanıt haritasında anlamlı iyileşme görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: fNIRS, Multipl Skleroz, PFC, tDCS, Yürütücü İşlevler

2. ABSTRACT

THE EFFECTS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) ON CHRONIC DISABLING SYMPTOMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple Sclerosis is characterized by symptomatic central nervous system plaques. Symptoms occur due to plaque localization. In this study, we aimed to research fronto-cerebellar transcranial direct current stimulation effects on relapsing-remitting MS patients' disabling symptoms. According to the literature, tDCS positively effect cognitive and neuromuscular functionality in healthy people and patients. In our study, we applied 2 mA. tDCS flow for 10 days and 20 minutes in a day. Before and after 10 days of stimulation we used neuropsychological evaluation methods and fNIRS neuroimaging to detect any change of functions. For neuropsychological tests, we used Turkish versions of mini mental test, digit span test, visual and logical memory tests, SBST which is a verbal memory test, verbal fluency tests, Stroop Test, face recognition test and judgement of line orientation test. Other than those, we used conventional scales to evaluate these situations: Disability (Expanded Disability Status Scale /EDSS), depression (Beck Depression Inventory), sleep quality (PSQI), fatigue (Fatigue Severity Scale), pain (McGill Melzack Pain Questionnaire) and quality of life (Short Form-36). As neuroimaging assessment, we used fNIRS to observe hemodynamic changes which is an indicator of neural activation in brain. During fNIRS administration patients practised Color-Word Stroop task. As a result, the findings of our study demonstrate improvement of executive functions and hemodynamic response in prefrontal cortex.

Key Words: Executive Functions, fNIRS, Multiple Sclerosis, PFC, tDCS

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz, sıklıkla genç yetişkinlerde görülen ve özürüllüğe neden olan nörolojik bir hastalıktır. Merkezi sinir sisteminde çeşitli immün reaksiyonlar sonucu açığa çıkan plaklar ve bu plakların yerleşim yerlerinin temsil ettiği fonksiyonlarda kayıplarla ilerlemektedir. Atak dönemlerinde çok çeşitli bölgelerde açığa çıkabilen plakların yerleşimine göre kranyal sinirlerin işlevlerinde, motor ve duysal yollarda, otonom veya kognitif fonksiyonlarda bozukluk görülmektedir. Genel tabloya bakıldığında MS hastaları 7 sınıfa ayrılmıştır (1). Çalışmamıza alınan hasta grubu RRMS hastalarından oluşmaktadır.

Kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklar MS’te diğer fiziksel özürlerden bağımsız olarak da açığa çıkabilmektedir. Her MS hastasında aynı prognoz görülmediğinden bu semptomların sınıflandırılması ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi kapsamlı çalışmalar oluşturmayı gerektirmektedir.

Multipl skleroz hastalarının toplum içinde kısıtlanmasına sebep olarak özürüllük oluşturan klinik tabloda, bilişsel ve nöromuskuler semptomlar öne çıkmaktadır. Özellikle kognitif işlevlerde görülen çeşitli derecelerdeki bozukluklar, uyku bozuklukları, yorgunluk ve ağrı MS hastalarının günlük yaşam faaliyetlerini etkileyen başlıca semptomlardandır. MS’te sıklıkla görülen bu sorunlar için genellikle medikal tedavi uygulanmaktadır. Bilişsel ve emosyonel bozukluklarda merkezi sinir sisteminin ilgili bölgelerini uyarıcı/inhibe edici, nöromodülatör mekanizmalarını düzenleyici ve semptomatik tedavi için reçete edilen farmakolojik ajanlarla uyku bozuklukları gibi hormonlara bağlı olabilecek durumlarda veya depresyon gibi emosyonel anormalliklerde yadsınamaz olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Ancak farmakolojik ajanların yan etkileri, bazılarının bağımlılığa yol açabilmesi, istenen tek bir fonksiyona etki edememesi ve bilişsel işlevler üzerinde kesin bir iyileşme sağlayamaması tedavide yeni arayışları beraberinde getirmiştir.

Non-invaziv stimölasyon tekniklerinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılması giderek artan bir şekilde yaygınlaşmaktadır. tDCS ve rTMS gibi teknikler beyinde istenen hedef bölgeleri uyararak kortikal uyarabilirliği artırmakta veya azaltmakta kullanılabilir. tDCS'in çeşitli hastalıklarda çalışma belleği (2, 3), sözel akıcılık (5, 6), dikkat ve enterferans (7, 8) performanslarını iyileştirdiği ve ihmal sendromu (9, 10) ve depresyon (4, 11) gibi durumlarda pozitif etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Nöronal aktivitenin nöromodölasyon teknikleriyle düzenlenip kognitif, emosyonel veya motor iyileşmelere yol açması, MS'te de bu tekniklerin kullanılabilirliği fikrini doğurmuştur. Literatürdeki MS hastalarıyla yapılan tDCS çalışmalarında genellikle motor performansı, ağrıyı, duysal sorunları ve kognisyonu iyileştirmek hedeflenmiştir. Bir grup çalışmada DLPFC, M1 ve S1 üzerine anodal akım vererek yorgunluğun azaltılabilirliği gösterilmiştir (12, 13, 14). Mattioli ve arkadaşlarının çalışmasında ise sol DLPFC uyarımı sonrası kognitif bozukluğu olan MS hastalarının dikkat ve bilgi işleme hızı sonuçlarında iyileşme izlenmiştir (8). Benzer şekilde çalışmalarda tDCS'in sıklıkla kullanıldığı bir alan da ağrıdır. MS hastalarında yapılan çalışmalarda genellikle M1 üzerine yoğunlaşılsa da DLPFC'nin anodal uyarımıyla ağrı skorlarının iyileştirilebildiği çalışmalar da mevcuttur (16).

Çalışmamızda kullanılan protokolde yapılan çalışmalarda bipolar hastalarında uyku kalitesinin iyileştirildiği (17), depresif olmayan sağlıklı insanlarda duygudurum düzenlenmesine yardımcı olduğu (18) gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise fronto-serebellar uygulamanın kortikal motor yolları kullanarak esansiyel tremoru azalttığı görülmüştür (19).

Bu veriler ışığında planladığımız çalışmada amaç sol DLPFC'ye uygulanan anodal ve sağ serebelluma uygulanan katodal tDCS uyarımının MS hastalarının temel problemlerinden olan bilişsel ve emosyonel işlevler, uyku bozuklukları, yorgunluk, ağrı ve yaşam kalitesi kategorilerindeki etkisini araştırmaktır. Hastaların uygulama öncesi ve sonrası tüm kategorilerde detaylıca değerlendirilmesi için öncelikle nöropsikometrik testler uygulanmış olup fNIRS nörogörüntüleme sırasında bilgisayar ortamında oluşturulan Stroop testle davranışsal ve hemodinamik yanıtların kaydı yapılmıştır. Bunun yanında EDSS, Beck Depresyon Ölçeği, PUKI uyku kalitesi ölçeği, McGill Melzack Ağrı Formu ve SF-36 yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmıştır. Literatür taraması sonucunda multipl skleroz hastalarında tDCS uyarımının etkilerini tüm bu parametrelerde nörogörüntüleme ile birlikte inceleyen çalışma bulunmadığı görülmüştür. Pek çok hastalık grubunda olduğu gibi MS'in çeşitli semptomlarında da tDCS'in etkisini göstermek ve fronto-serebellar uyarımın klinikte bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini incelemek hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Multipl Skleroz

4.1.1. Tanım

Multipl skleroz; genellikle genç yetişkinlerde non-travmatik özürüllüğe neden olan, merkezi sinir sisteminde açığa çıkan kronik progresif inflamatuvar bir hastalıktır (20). Nörolojik hastalıklar arasında sıklığı, klinik seyri ve genelde toplumun genç kesiminde görülmesi sebebiyle önemli bir yere sahiptir. Hastalığın gelişiminde beyin dokusundaki demiyelinize odakların yerleşimine ve özelliğine bağlı olarak MS'e özgü kompleks semptomlar açığa çıkar. Süreç, nörolojik disfonksiyon atakları ile genellikle bu atakları takip eden remisyon dönemleriyle karakterize ilerler. MS hastaları ilk olarak bulanık veya çift görme, hissizlik, ekstremitelerde güçsüzlük, denge sorunları, tremor, üriner ve seksüel disfonksiyon, sıcaklık intoleransı ve yorgunluk şikayetlerinden biri veya birkaçı ile nöroloji kliniğine başvururlar. Bu semptomlar bir gün veya daha fazla sürerse atak olarak kabul edilir. Progresif MS tiplerinde ise kötüleşerek haftalarca sürebilir.

MS'in temel sebebi bilinmemekle birlikte genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu anormal moleküler yolaklar sonucu merkezi sinir sisteminde miyelin kılıf hasarı olduğu bilinmektedir. MSS'de nöronları saran oligodendrosit hücreleri miyelin kılıfı oluşturur. Kan beyin bariyerinin yeterli işlev görememesiyle inflamatuvar hücrelerin MSS'ne infiltrasyonu sonucunda açığa çıkan bazı zararlı enzimlerin miyelin kılıfa hasar verdiği düşünülmektedir. Böylelikle akut demiyelinize lezyonlar (plaklar) oluşmaktadır. Plaklar MS'te nöronal defisit ana sebebidir. Miyelin haraplanması sonrasında oluşan bu plakların tutulum bölgesine göre duysal, motor, otonom veya bilişsel bozukluklar açığa çıkmaktadır. Ayrıca yorgunluk (fatig) gibi nöronal hasara sekonder olarak ortaya çıkan belirtiler MS hastalığında sıklıkla görülmektedir.

4.1.2. Epidemiyoloji

Multipl skleroz genellikle beyaz ırkta, 20-40 yaşlar arasında ve kadınlarda daha çok görülmektedir. İnsidansı dünya genelinde yaklaşık olarak 12/100.000'dir. Ancak farklı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar içinde oran değişmektedir. En yüksek prevalans Kuzey Amerika kıtası ve Kuzey Avrupa ülkelerinde, en düşük prevalans ise Afrika kıtası ve Güney Asya ülkelerindedir (7). Ayrıca genç ergenlik yıllarında düşük prevalanslı bölgelerden yüksek prevalanslı bölgelere göç etmek, MS riskini artırmaktadır (8). Bu da çevresel faktörlerin MS etyolojisinde önemli bir faktör olduğunu doğrular niteliktedir.

4.1.3. Patofizyoloji

Multipl skleroz plakları miyelin kılıfın immün sistem hücreleri tarafından hasarlanmasıyla açığa çıkar. Patofizyolojinin ilk adımında kan beyin bariyerinden normalde geçemeyen immün sistem hücreleri lenfosit ve makrofajların, artmış adezyon molekülleri salgılayan damar çeperindeki sıkı bağlantılı endotel hücrelerinin arasından geçtiği, bu şekilde beyin ve omurilikte akut lezyonlar oluşturarak immün reaksiyon başlattığı düşünülmektedir. Bunu destekler şekilde MR görüntüleme yöntemiyle elde edilen verilerde genellikle KBB'nin daha açık olduğu periventriküler bölgelerde plak formasyonları gözlenmektedir.

Akut lezyonların tipik özelliği miyelin kaybı, immün hücrelerin infiltrasyonu ve parankimal ödemdir (21). Moleküler boyutta bakıldığında periferden beyin dokusuna geçen miyelin-reaktif T hücrelerinin, antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, mikroglia ve B hücreleri) aktive edildiği görülmektedir. Aktive olan T hücrelerinden İmmünglobülin Gama (IgG), sitokinler ve TNF-alfa gibi bir takım proinflamatuvar faktörler salgılanır ve çeşitli yollarla mikrogliaları uyarır. IgG aynı zamanda, beyin-omurilik sıvısına da karışarak elektroforez testleriyle görülen ve MS tanısı koymaya yardımcı oligoklonal bantlardan sorumludur.

Uyarılan mikroglia hücrelerinden miyelin hasarına katkıda bulunan serbest radikaller, nitrik oksit ve proteazlar salınır (21, 22, 23). Parçalanmış miyelin kalıntıları makrofajlar tarafından degrade edilir. Bu süreç haftalarca sürebilir. Bu zaman içinde gliozis gelişir ve plaklar tamamen yerleşik skar doku oluşturur (inaktif plak).

Plak oluşumu sırasında geriye kalan oligodendrositler, remiyelinizasyon mekanizmalarıyla hasarlanan bölgeleri tamir etmeye çalışırlar. İnce bir miyelin tabakasıyla yeniden oluşan fiberler 'gölge plak'ları oluşturur. Ancak daha ciddi lezyonlarda süregelen immün hücre infiltrasyonu bu mekanizma yetersiz kalmaya başlar. Gliozis dolayısıyla miyelin üretimi ve akson arasında bir bariyer oluşur ve lezyonlar kronik plaklara dönüşürler. Kronik plaklar miyelin kaybıyla oluşan hiposellüler bölgeler ve glial skarlarla karakterizedir (24).

Miyelin kılıf akson için sadece iletim hızını artırıcı bir yapı değil, aynı zamanda koruyucu ve destekleyici bir eşlikçidir. Oligodendrosit-miyelin-akson ünitesinde meydana gelecek herhangi bir hasar tüm komponentleri etkilemek durumundadır. Bahsedildiği gibi KBB'ndeki bozukluklarla başlayan immün reaksiyon sonucu miyelin bütünlüğünün bozulmasıyla tüm bu ünite etkilenir. Miyelin kaybıyla aksondaki voltaj kapılı kanallardan K^+ iyonları nöron içine geçerek hiperpolarizasyona neden olur. Sonuç olarak aksiyon potansiyeli iletilemez ve aksonal hasar oluşur. Yapılan çalışmalarda aksonal hasarın en çok hastalığın erken evrelerinde ve aktif inflamatuvar demiyelinizasyon olan akut plak bölgelerinde olduğu görülmüştür (25, 26).

MS plakları her zaman ak maddede oluşmaz. Gelişen nörogörüntüleme yöntemleriyle bir kısım MS'li bireylerde gri madde plakları görülmüştür (27). Gri madde plakları genellikle progresif MS türlerinde ve bazal ganglia nükleuslarında görülmektedir. Ancak motor korteks, spinal kord ve serebellumda da gri madde plakları izlenmiştir (28). Plakların lokalizasyonuna göre MSS'de o alanın temsil ettiği fonksiyonda semptomlar açığa çıkmaktadır.

4.1.4. Klinik Özellikler

MS hastalarının neredeyse yarısında ilk semptom ekstremitelerde açığa çıkan duysal ve motor bozukluklardır. Semptomlar hafif uyuşukluktan spastik parapareziye kadar çeşitli olabilir. Görme bozukluğu, ataksi, termor, ağrı, denge bozuklukları ve sfinkter kusurları da sık görülen diğer başlangıç semptomları arasında yer almaktadır. MS'te derin tendon refleksleri ilk zamanlarda azalmış, ilerleyen dönemlerde ise hiperaktif gözlenmektedir. Trigeminal nevralji, diplopi, nistagmus, Lhermitte belirtisi ve bilateral Babinski testinin pozitifliği de sık görülmektedir. Ayrıca optik nörit ve transvers miyelit gibi sendromların da sonraki dönemlerinde MS'e dönüşebildiği bilinmektedir.

MS'te bir diğer klinik belirti grubu kognitif fonksiyonlarda açığa çıkmaktadır (29, 30). MS hastalarının %40-70'inde farklı seviyelerde bellek ve odaklanma sorunları, bilgi işleme hızının azalması gibi bilişsel işlev bozukluğu görülmektedir. Duygudurum bozukluklarından depresyon MS hastalarında sık görülen bir psikiyatrik tablodur (31). Yorgunluk (fatig) ve uyku bozuklukları da MS'te görülen yakınmalardandır. Bunların neden kaynaklandığı tam olarak açıklanamasa da değişen kortikal bağlantılarla açığa çıkan emosyonel ve nörolojik sekellerden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir.

MS hastalarının büyük bir kısmında genitoüriner ve gastrointestinal semptomlar da görülmektedir. Tonik spazmlar, çeşitli nevraljiler ve epileptik nöbetler de MS'te görülebilen belirtilerdir.

4.1.4.1. MS Türleri

Lublin ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan ve uluslararası konsensüs oluşan tanımları bir araya getiren çalışmaya göre klinikte 7 tür MS görülmektedir (1). En sık görülen türleri aşağıda sıralanmıştır:

Relapsing-remitting Multipl Skleroz (RRMS): Nörolojik fonksiyonların açıkça ayırt edilebilen akut kötüleşme (atak) dönemlerinin ardından, ya tamamen ya da sekel bırakan kısmi iyileşme dönemleriyle karakterizedir.

Sekonder-progresif Multipl Skleroz (SPMS): Ataklar arasındaki süreçte kısmi iyileşen veya zaman içinde kötüleşmeye devam eden MS türüdür. RRMS'in uzun dönemde SPMS'e dönüştüğü görülebilmektedir. Aralarındaki fark ataklar arası dönemdeki plato durumudur.

Primer-progresif Multipl Skleroz (PPMS): Başlangıçtan itibaren görülen, bazı durumlarda sürecin stabil kaldığı aralıkları olan kötüleşme durumuyla karakterizedir. Esas özelliği atak olmayan, sürekli ve dereceli kötüleşmedir.

Benign Multipl Skleroz: Hastalık başlangıcından itibaren 15 sene boyunca tüm nörolojik fonksiyonların tamamen işlevsel kalması durumudur.

4.1.5. Tanı

MS tanısı, semptomları komplike ve diğer sendromlarla karışabilecek formda olduğundan dolayı çoğunlukla klinik nörolojik muayeneye ek olarak bazı yardımcı tanı yöntemleriyle konmaktadır. Günümüze kadar klinikte MS tanısı koymak için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kabul görmüş olanları Schumacher ve ark.'nın (32), Poser ve ark.'nın (33) ve McDonald ve ark.'nın (34) önerdikleridir. Kriterlerle klinik tablo ve test sonuçları tam olarak örtüşüyorsa ve başka bir sendrom akla gelmiyorsa 'kesin MS', klinik olarak kriterleri kısmen karşılıyorsa 'şüpheli MS' olarak nitelendirilir.

MS şüphesiyle nöroloji kliniğine başvuran hastalardan değerlendirmenin ardından sıklıkla ilk olarak MR istenmektedir. MR görüntülemeye açığa çıkan plaklar ve yerleşimleri multipl skleroz tanısı için

kritik öneme sahiptir. Bunun dışında optik sinirde VEP taraması, beyin-omurilik sıvısındaki immün yanıtı (oligoklonal bant) izlemek için BOS analizi de MS tanısı için yapılan testlerdendir. 2010 yılında revize edilen McDonald tanı kriterleri ayırıcı tanıda önemli bir yer tutmaktadır (35) (Tablo 4.1.5.1.).

Tablo 4.1.5.1: Revize McDonald 2010 MS Tanı Kriterleri

Klinik görünüm	Kesin tanı için gerekli ek veriler
2 veya daha fazla atak; En az biri atak geliştirmiş olan 2 veya daha fazla MRG lezyonu	Yok
2 veya daha fazla atak; 1 klinik olarak semptom veren MRG lezyonu	MS için karakterize 4 bölgeden ikisinde T2 lezyonu; veya tipik olmayan bir MSS bölgesinde atak beklentisi
1 atak; Klinik olarak objektif 2 lezyon	Zaman içinde yayılımın belirlenmesi için; -MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonlar, -Yeni MRG'de kontrast tutan lezyon/lezyonlar; veya ikinci bir atak beklentisi
1 atak; Klinik olarak objektif 1 lezyon (KİS)	-Zamansal yayılımın belirlenmesi için; MS için karakterize 4 bölgeden ikisinde T2 lezyonu; veya tipik olmayan bir MSS bölgesinde atak beklentisi -Mekânsal yayılımın belirlenmesi için: MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonlar veya; Yeni MR görüntüsünde kontrast tutan lezyon/lezyonlar; veya ikinci bir atak beklentisi
PPMS	1 yıllık progresyona ek olarak aşağıdakilerden 2-3 kriteri karşılamalıdır: -Mekânsal bulgular: MS için tipik alanlarda 1 veya daha fazla T2 kontrast tutan lezyon -Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 kontrast tutan lezyon -BOS analizinde oligoklonal bant veya artmış IgG indeksi

4.1.6.Tedavi

Multipl sklerozda atak tedavisi genellikle steroidlerle, uzun dönemli tedavi ise etkinliği kanıtlanmış hastalık modifiye edici ilaçlarla (DMD) yapılmaktadır. Ancak klinikte reçete edilen terapötik ajanların çeşitliliği ve kesin bir tedavi yönteminin henüz ortaya çıkmaması standart bir protokol oluşamamasına neden olmuştur. Şu anda kullanılan tedavi yöntemlerindeki esas amaç atak sırasında kalıcı defisit oluşmamasını sağlamak, atak sonrası iyileşme sürecini hızlandırmak, atak sayısını veya atağa sebep olabilecek MR lezyonlarının sayısını azaltmak ve hastalık progresyonunu yavaşlatmaktır.

4.2. Bilişsel İşlevler

Beyinde çeşitli kompleks nöral yapıların katılımıyla koordine çalışarak edinilen veya üretilen veriyi işleyen, sonuçlarını belirli alanlara ileterek çıktı oluşturan şebekeler (Large Scale Networks) bulunmaktadır. Şebekeler karşılıklı bağlantılar kurarak yüksek seviye kognitif işlevlerin oluşturulmasını sağlarlar. Bunlar beş ana başlıkta incelenmektedir: Yürütücü İşlevler ve Sosyal Davranış Şebekesi (Prefrontal bölgeler), Bellek ve Emosyon Şebekesi (Limbik bölgeler), Dil Şebekesi (Presilviyen bölgeler), Mekânsal Oryantasyon (Dorsal frontoparyetal bölgeler), Yüz ve Nesne Tanıma Şebekesi (Ventral oksipitotemporal bölgeler)

Çalışmamızda tDCS uyarımıyla hedeflenen fonksiyonlar, prefrontal korteks merkezli olduğundan yürütücü işlevler şebekesi ve işlevsel özelliklerinin bilinmesi önemlidir

Prefrontal Korteks / Yürütücü İşlevler Şebekesi

Beynin ön kısmındaki frontal lobun rostral bölümüne prefrontal korteks (PFC) adı verilmiştir. Özellikle talamus çekirdekleriyle, duysal assosiasyon alanlarıyla, kortikal ve subkortikal motor alanlarla pek çok

bağlantı kurar. Prefrontal korteksin lateral kısımları, kognitif işlevlere katılan temporal ve paryetal alanlarla da bağlantılıdır. Orbitofrontal korteks (OFC) ve daha derinde yer alan anterior singulat korteks (ACC) ise bellek ve emosyonlardan sorumlu limbik alanlarla bilgi alışverişi yapmaktadır. Farklı prefrontal alanların heteromodal alanlarla ve birbirleriyle yaptığı projeksiyonlar davranış oluşturmada önemli yer tutmaktadır.

İnsanda neden-sonuç ilişkisi kurma, karar verme, soyutlama, içgörü, muhakeme gibi yüksek seviye kognitif işlevler yürütücü işlev merkezli olup prefrontal kortekste temsil edilmektedir. Yürütücü işlevler kapsamında karmaşık problem çözme, hedef odaklı hareket oluşturma, çevreden gelen taleplere ve değişimlere adapte olabilme gibi bilişsel yetiler incelenmektedir. Yürütücü işlevlerin altında yatan mekanizmalar çeşitli çalışmalarda şu şekilde sınıflandırılmıştır: inhibisyon ve görev değiştirebilme (task switching), çalışma belleği (WM) ve selektif dikkat (36, 37).

DLPFC, prefrontal kortekste yürütücü işlevlerden sorumlu primer alandır. Hedef odaklı davranış geliştirilmesinde, kognitif esneklik gerektiren durumlarda gerekli bilgileri devre içinde aktif tutup çalışma belleğinde işlenmesinde, karar verme mekanizmalarında DLPFC rol alır. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda non-invaziv nörostimülsayon yöntemleriyle DLPFC uyarımı sonrası öğrenme kapasitesinin, kognitif performansın ve uzun dönem hafızanın iyileştiği gösterilmiştir (38).

Prefrontal bölgelerinde hasar olan insanlarda yapılan çalışmalarda özellikle soyut düşünebilme ve sözel akıcılık test skorlarının düşük olduğu görülmüştür (39, 40). Özellikle DLPFC lezyonlarında odaklanma, dikkati sürdürme, planlama ve öngörü yeteneklerinde bozulma meydana gelir. Nörogörüntüleme ve nöropsikometrik testlerin uygulandığı çalışmalarda sözel akıcılık testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi ile Stroop Test gibi yürütücü işlevleri değerlendiren testlerde düşük performans gösteren kişilerde özellikle sol hemisferde ve genellikle dorsolateral prefrontal bölgede lezyonlar bulunmaktadır (41, 42, 43). Ayrıca frontal lob hasarı olan kişilerde Stroop Test enterferansı daha uzun izlenmiştir (44).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, nörogörüntüleme yöntemleriyle kombine uygulanan Stroop paradigmasının sağlıklı insanlarda sağ PFC’de en çok superior medial frontal korteks ile anterior ve superior singulat bölgeyi, sol PFC’de ise dorsal ve kaudal alanları aktive ettiği gösterilmiştir (75). 2016 yılında yapılan bir fNIRS çalışmasında ise Stroop Test’te sağlıklı bireylerin lateral PFC bölgelerinde özellikle DLPFC’de hemodinamik aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (76). Bu alanlar dışında sağ ağırlıklı bilateral DLPFC’i, sol inferior frontal girusu, suplementer motor alanı ve posterior parietal bölgeleri aktive ettiği görülmüştür. fMRG ve fNIRS çalışmaları genç yetişkinlerde özellikle bilateral prefrontal bölgelerin Stroop enterferansı için kritik önem taşıdığını göstermiştir (45, 46, 48). Genç yetişkinler ile daha yaşlıların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise frontal bölgelerin enterferans sırasında aktivasyona katılımının gençlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (47).

Yürütücü işlevleri değerlendiren bir diğer yöntem sözel akıcılık testlerinden oluşmaktadır. Semantik ve fonemik olmak üzere iki tür sözel akıcılık testi bulunmaktadır. Frontal lob hasarı olan kişilerde fonemik akıcılıkta düşük performans izlenirken semantik akıcılık performansının kısmen iyi durumda kaldığı görülmüştür (49). Tüm bu verilerle uyumlu olarak 2017 yılında yayınlanan ve fNIRS ile yapılan bir araştırmaya göre prefrontal kortekste doku oksijenizasyonu dört farklı kognitif yürütücü işlev testiyle incelenmiştir (50). Buna göre lateralizasyon olmadan Stroop Test, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Sternberg Testi ve semantik sözel akıcılık testinde PFC’te aktivasyon görülmüştür.

Uyku ve Prefrontal Korteks

Beynin her bölgesi uykuya ihtiyaç duysa da özellikle frontal bölgeler uyku konusunda daha hassastır. Özellikle prefrontal korteks, uyku ve uyanıklık durumu arasında diğer frontal bölgelerden daha çok değişim göstermektedir (51). Kendilik bilinci ve bilişsel işlevlerin merkezi olarak kabul gören prefrontal korteks, uyku sırasında bu işlevlerini kaybeder.

Uyanıklık durumundan NREM fazında geçişte frontal deaktivasyon olduğu PET çalışmalarında gösterilmiştir (52). NREM evreleri ilerledikçe deaktivasyon da artmaktadır (53). Ancak REM fazında gelindiğinde ventromedial PFC ve PFC'nin limbik bağlantılar yapan bölgeleri tekrar aktive olur ve bazı durumlarda uyanma ile sonuçlanabilir (54). REM ve NREM uykusu arasındaki metabolizma farkını inceleyen çalışmalarda DPFC'nin REM'e geçiş sırasında da deaktive kaldığı görülmüştür (51). Bunun sebebinin DLPFC'de kolinerjik nöronların bulunmasına bağlayan yayınlar bulunmaktadır (53). Ayrıca DLPFC'nin uyanma sonrasında diğer prefrontal alanlardan daha geç aktivasyon gösterdiği de bildirilmiştir (54).

Uyku bozukluklarıyla yürütücü işlevler arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda uykusuzluk çeken kişilerin sözel akıcılık, kısa süreli bellek, ve çalışma belleği testlerinde daha düşük performans gösterdiği bildirilmiştir (55, 56, 57).

4.2.1. Multipl Sklerozda Bilişsel Bozukluk

Motor, duysal veya otonom bozukluklar MS'te ortaya çıkan karakteristik özellikler olsalar da hastalığın gelişim sürecinde veya ilk semptom olarak hastaların %40-70'inde kognitif etkilenim de görülmektedir (29, 30, 59, 60). MS'te oluşan kognitif bozukluk 'subkortikal demans' olarak sınıflandırılır. Alzheimer hastalığı gibi kortikal demanslardan farkı afazi, apraksi ve agnozi gibi durumların olmamasıdır (61). Subkortikal demansların özelliği bazal ganglia, talamus, beyin sapı ve serebellumda ortaya çıkıp bilgi işleme hızı, bellek ve yürütücü işlevler etkilenimiyle birlikte bradifreni oluşmasıdır (61, 62). Bunlara ek olarak özellikle kognitif esnekliğin azalması, depresyon, anksiyete ve apati gibi emosyonel etkilenimler, psikiyatrik değişimler ve kişilik değişimleri sık görülmektedir (30).

MS'te ortaya çıkan kognitif etkilenim şekli klinik olarak çok geniş bir çerçevededir. Her MS hastasında görülen kognitif durum farklı olabilmekte

ve subkortikal demans konseptine uymayabilmektedir. Bu sebeple MS hastalığına özgü tam bir nöropsikolojik profil oluşturulması zorlaşmaktadır. Bunun yanında gri ve ak madde hasarlarının bilişsel bozukluğa ne derece etki ettiğinin ayrıştırılması da gerekmektedir. Son yıllarda MS'in bilişsel etkilerini araştıran çalışmalar, MS türleri arasında hastalık süresine de bağlı olarak gri ve ak madde etkileniminin türünü, içeriğini ve topografisini karakterize etmeye odaklanmıştır. Bu kapsamda nöropsikometrik ve nörogörüntüleme yöntemlerinin MS çalışmalarında birlikte kullanılmasının gerekliliği açığa çıkmaktadır.

Günümüze kadar yapılan MRG çalışmalarında T2 hiperintens ve T1 hipointens ak madde lezyon volümünün nöropsikolojik test skorlarıyla korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Bir çalışmada total lezyon ve korpus kallozum hacmi ile verbal testler, dikkat ve bellek testleri sonuçları karşılaştırılmış; lezyon volümünün özellikle anlık bellek, neden sonuç ilişkisi kurabilme ve vizyospasyal yetenek testlerinde, korpus kallozum hacminin ise problem çözme hızı kategorisinde kognitif disfonksiyonun belirteci olabileceği gösterilmiştir (63). Bunun yanında gri madde lezyon volümü ile yapılan ve kognitif bozukluğu olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, neokortikal hacmin kognitif bozukluğu olan ve olmayan gruplarda farklı olduğu ve tüm nöropsikolojik skorların düşüklüğü ile ilişkilendirildiği görülmüştür (64).

Kognitif durumu gözlemek için kullanılan bir diğer teknik olan dinlenme durumu fMRG çalışmalarında MS hastalarının beyinlerinde antero-posterior bağlantısalılığın azaldığı, özellikle kognitif bozukluk görülen hastalarda fonksiyonel konnektivitenin frontal loblar arası bağlantılarda hipoaktif olduğu gözlenmiştir (65, 66). Rocca ve arkadaşlarının tüm MS fenotiplerinin kortikal bağlantılılığını değerlendirdiği çalışmasında, RRMS grubunun sağ serebellum ile sağ prefrontal korteks arası bağlantılarının azaldığı ve sağ prefrontal korteste kognitif yük gerektiren durumlarda sağlıklılarından daha az aktivasyon olduğu bildirilmiştir (74). Buna bağlı olarak RRMS hastalarının sol prefrontal korteksinde farklı anormal bağlantılar kurularak artmış aktivasyon görüldüğü gösterilmiştir. Yine aynı

çalışmada Stroop testte sağlıklı kontrollerin reaksiyon zamanları sağ serebellum aktivitesi ile korelasyon göstermiş ancak MS hastalarında artmış prefrontal korteks aktivasyonu ile uzamış yanıt zamanı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca güncel bir fNIRS çalışmasında parmak vurma (finger tapping) deneyinde iki taraflı motor kortekslerde HbO ve HbT artışının normalden az olduğu gösterilmiş, sadece kognitif değil motor işlevlerde de bağlantısallığın azaldığı gösterilmiştir (67).

fMRG ile yapılan frontal lob işlevlerini gösteren WM testlerinde, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda özellikle PFC, IFG ve frontal lobların premotor bölgelerinde aktivasyon olduğu gösterilmiştir (69, 70). MS hastalarında ise kognitif işlevleri ölçme amacıyla yapılan ilk fMRG çalışmasını 2002 yılında Staffen ve ark. yapmıştır (71). Çalışma belleği işlevlerini gösteren görsel dikkat testi ile yapılan çalışmada sağlıklı kontrollerin aktivasyon bölgeleri sağ frontal bölgedeki singulat girus etrafında odaklanmışken, MS hastalarında sağ frontal kortekste genel bir aktivasyon gözlenmiştir. Başka bir çalışmada n-back test kullanılarak MS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin prefrontal kortekslerinden fNIRS ile kayıt alınmıştır (72). Sonuçlara göre kolay testlerde MS hastalarında aktivasyon artmışken zorluğu fazla olan testlerde (1-back kolay, 2- ve 3-back zor) prefrontal kortekslerindeki aktivasyon artışı (ΔHbO_2) daha düşük izlenmiştir. Sağlıklı kontrollerde ise deney zorluğundaki artışla PFC aktivasyonu artışı doğru orantılı bulunmuştur. Ayrıca MS grubu kolay testlerde sağlıklı gruptan anlamlı şekilde daha fazla yanlış cevap vermiştir.

Yürütücü işlevleri gözlemlemek için en sık kullanılan araçlardan biri olan Stroop testi, MS hastalarının bilişsel durumunu gözlemlemek için de sıklıkla kullanılmaktadır. Parry ve arkadaşlarının çalışmasında Stroop enterferans durumunda sağlıklı ve MS'li bireyler karşılaştırılmış ve MS'te sol medial prefrontal bölgelerin sağlıklı bireylerden daha aktif olduğu bulunmuştur (73). Sağ prefrontal bölgede ise MS grubunda azalmış aktivasyon gösterilmiştir. Ayrıca MS'te Stroop enterferans süreleri performansı sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmaktadır (77, 78, 79, 80). Yine MS hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir

Stroop çalışmasında, sağ medial frontal bölge lezyonu olan hastalarda solda lezyonu olan hastalardan daha uzun Stoop enterferans süresi görüldüğü bildirilmiştir (81). Yürütücü işlevleri ölçen bir diğer test olan sözel akıcılık testlerinde ise Foong ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı bir çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrollerin sözel akıcılık testi sonuçları karşılaştırılmış ve hem semantik hem fonemik kategoride MS hastalarının akıcılıkları daha düşük bulunmuştur (82). Sonuç olarak bu çalışmalarda ortaya çıkan bulgulara göre MS hastalarının yürütücü işlevlerinde bozulma olduğu görülmekte ve bunun daha çok bilgi işleme hızı azalmasına ve lezyonların yerleşimiyle farklı bağlantılar oluşmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bilişsel değerlendirme yöntemleriyle yapılan araştırmalarda kognitif etkilenimin, MS türleri arasında farklı olabildiği görülmüştür. Planche ve ark.'nın çalışmasında RRMS, SPMS ve PPMS hastaları nöropsikometrik değerlendirmeye tabi tutulup sonuçları incenmiştir (109). Bilgi işleme hızının her üç alt tür için de belirgin derecede azaldığı, sözel epizodik bellek, yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve çalışma belleğinin de ortak olarak etkilendiği görülmüştür. Ancak normal değerler göz önüne alındığında en büyük kognitif bozukluk SPMS'te izlenmiştir.

4.2.2.Bilişsel Bozukluklarda Tedavi Yöntemleri

Bilişsel ve emosyonel bozukluklarda merkezi sinir sisteminin ilgili bölgelerini uyarıcı/inhibe edici , nörotransmitter mekanizmasını düzenleyici ve semptomatik tedavi için reçete edilen farmakolojik ajanlar uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu ajanlarla uyku bozuklukları gibi hormonlara bağlı olabilecek durumlarda, ADHD gibi patolojilerde, depresyon gibi emosyonel anormalliklerde veya psikiyatrik hastalıklarda moleküler mekanizmayı düzenleyerek yadsınamaz pozitif sonuçlar elde edilmektedir.

Ancak farmakolojik ajanların yan etkileri, bazılarının bağımlılığa yol açabilmesi ve bilişsel işlevler üzerinde kesin bir iyileşme sağlayamaması

tedavide yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Non-invaziv stimülasyon tekniklerinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılması giderek artan bir şekilde yaygınlaşmaktadır. tDCS ve rTMS gibi teknikler beyinde istenen hedef bölgeleri uyarak kortikal uyabilirliği artırmakta veya azaltmakta kullanılabilir.

Nöropsikiyatrik hastalıklarda bu yöntemlerin dışında kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi gibi yöntemlerin olumlu sonuçlar ortaya koyduğu bilinmektedir. Nörostimülasyon ile kombine uygulandığında hem farmakolojik ajanların hem rehabilitatif yaklaşımların etkisinin arttığı ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirildiği görülmektedir.

4.3. MS’te Görülen Diğer Problemler

Multipl Sklerozda Yorgunluk

Multipl skleroz hastalarının sıklıkla yakındığı nöromuskuler problemlerin başında yorgunluk gelmektedir. MS hastaları genellikle yorgunluğu ‘aşırı bitkinlik’, ‘halsizlik’ ve ‘güçsüzlük’ olarak tanımlamaktadırlar (84). Yorgunluk, yaşam kalitesini düşürmekle beraber psikolojik olarak da hastayı yıprandırmakta ve özür lülük ölçeği olan EDSS ile pozitif korelasyon göstermektedir (85). Yorgunluğun (fatig) patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olmasa da iki alt sınıf altında bilişsel, emosyonel ve nöromuskuler semptomların ortak katkıda bulunduğu bir durum olduğu düşünülmektedir. Primer yorgunluk olarak sınıflandırılan süreçte MS kaynaklı patolojik değişimlerin doğrudan etkilediği halsizlik, sekonder yorgunluk sınıfında ise komorbit emosyonel ve uyku bozukluklarının, DMD yan etkilerinin sonucunda ortaya çıkan bitkinlik araştırılmaktadır.

Radyoloji çalışmalarında yorgunlukla ilişkilendirilebilecek veriler elde edilmeye başlanmıştır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada hem gri hem ak madde lezyon yoğunluğunun yorgunluk skorlarıyla anlamlı şekilde ilişkili

olduğu gösterilmiştir (86). Diğer bir çalışmada yorgunluk bildiren MS hastalarının frontal lobları ve bazal ganglialarında azalmış serebral metabolik aktivasyon olduğu, FSS skorlarının ise aynı şekilde sağ DLPFC’de azalan metabolizma ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Yapılan bir fMRI çalışmasında ise basit bir motor grev verilen MS hastalarında, yorgunluğu olmayan hastalara gore olan hastaların sağ DLPFC, harekete ipsilateral premotor alan ve sağ putamenlerinde daha fazla aktivasyon olduğu gozlenmiştir (88). Bilişsel yorgunluk oluşturan grevler verildiğinde ise MS hastaları sol primer duysal ve premotor alanlarda ve suplemler motor alanda sağlıklı gruba gore daha fazla aktivasyon gostermiştir (89). Diğer bir grup çalışmada da korpus kallozum anormallikleri olan hastaların yorgunluk skorlarının daha yuksek olduğu bildirilmiştir (90, 91). Ayrıca serebellum ve singulat blgelerin de yorgunlukla ilişkili olduğunu gosteren çalışmalar literaturde mevcuttur (87, 91, 92, 93).

Multipl Sklerozda Uyku Bozuklukları

MS hastalarında uyku bozukluğu sık gorulen bir durumdur ve kadınlarda daha sık gorulduğu bildirilmiştir (58). Uyku bozukluğu depresyon, yorgunluk ve hastalığa bağlı başka nedenlerden dolayı ortaya çıkabilmektedir.

Multipl Sklerozda Ağrı

MS’te gorulen bir diğer noromuskuler problem ise ağrıdır. MS hastalarında gorulen ağrılı sendromlar 4 ana grupta toplanmıştır: trigeminal nevralji, spastisite, noropatik ağrı ve muskuloskeletal ağrı. Guncel alışmalarda MS hastalarının %29 ila 86’sında noropatik ağrı izlendiği gosterilmiştir (93, 94). Psikojenik ağrıya ise MS’te daha az sık rastlanmaktadır (95).

MS kaynaklı demiyelinizasyon ve aksonal hasar beyin ve spinal kordda hipereksitabiliteye neden olur (96, 97). Ağrının çoğunlukla ilişkilendirildiği blgeler talamus ve paryetal korteksin duysal alanları

olduğundan, spino-talamo-kortikal yolaklardaki demiyelinize alanlar MS'te ağrı oluşumunda rol oynamaktadır (98). Merkezi sinir sisteminden kaynaklanan ağrı, büyük alanlara yansımakla beraber genellikle tek taraflıdır. Duysal bozukluklara, yanma ve batma hissine sebep olur ve analjeziklere zayıf cevap verir (99).

Sonuç olarak nörogörüntüleme çalışmalarında DLPFC'nin ağrı (100), depresyon (101), yorgunluk (102) ve dikkat (103) yolaklarının merkezinde olduğu görülmektedir. Deneysel ağrı araştırmalarında bilateral DLPFC'de ağrılı uyaran sırasında deaktivasyon izlenmiştir (100).

4.4. Nöromodülasyon ve tDCS

tDCS ve rTMS (transkranyal manyetik stimülasyon) sıklıkla kullanılan invaziv olmayan beyin uyarım yöntemlerindedir. Transkranyal doğru akım uyarımının bir beyin stimülasyon tekniği olarak kullanılması fikri daha önce açığa çıkmış olsa da insanlar için 2000 li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (104). Sağlıklı kişilerde ve hastalarda uzun süreli davranış değiştirici etkileri terapötik bir yöntem olarak kullanılmasını sağlamıştır. Bu etkileri anlamak için öncelikle elektrik akımının korteks düzeyinde ne gibi değişiklikler oluşturduğunun bilinmesi gerekmektedir.

Elektrik akımıyla nöronal uyarımın mekanizması iki şekilde gerçekleşmektedir. Kortikal uyarılabilirliğin artması istenen hedef bölgeye, akımın kafa derisinden girmesini sağlayan anodal elektrot yerleştirilir. Anodal uyarım sırasında ve sonrasında etki devam eder. Uyarılabilirliğin azalması istenen bölge üzerine ise akımın çıkış yaptığı katot elektrot koyulur. Anot ve katot arasındaki mesafe ne kadar uzaksa akım o kadar derin yapıları etkiler.

Nöromodülasyon çalışmalarında genellikle tDCS uyarımı sırasında 1-2 mA'lık zayıf elektrik akımı kullanılmaktadır. Akımın geçtiği akson boyunca, hedeflenen nöron grubunun aksiyon potansiyeli oluşturması için gereken eşik değer düzenlenir. Akımın kısa süreli etkileri incelendiğinde

anodal tDCS uyarımı sırasında membran potansiyelinde değişimler olduğu görülür. İlk hayvan çalışmalarında anodal stimlasyon sırasında kortikal nöronlarda eşik altı değerde depolarizasyon grldği, katodal uyarımda ise hiperpolarize oldukları bildirilmiştir (105). Voltaj kapılı Na⁺ kanallarının bloke edilmesiyle anodal stimlasyon sırasında değil sonrasında uyarılabilirlik artışı görülmektedir. Ayrıca hücre içi Ca⁺² seviyesinin anodal uyarımdan sonra arttığı grlmştir (106). Kalsiyumun nöroplastisiteyi tetiklediği (107) ve kalsiyum kanallarının nörotransmitter aktivitesine etkileri göz önüne alındığında tDCS akımının kortikal uyarılabilirliği düzenlediği anlaşılır. Katodal uyarımın uyarılabilirliği azaltmasının sebebi ise iyon kanallarının bloke olması değildir. Azalmanın altında yatan neden katodal tDCS akımıyla oluşan hiperpolarizasyondur.

tDCS'in etkisi çoğunlukla intrakortikal alanlarda izlenmektedir. Plastisite etkisinin yanı sıra, kortikal uyarılabilirliğin artırıldığı bölgelerde LTP ve azaltıldığı bölgelerde LTD benzeri etkiler göstermektedir. Bunların dışında stimlasyon yöntemlerinin, uygulanan protokole de bağlı olarak antagonistik etkileri olduğu da güncel çalışmalarda gösterilmiştir (108, 109).

Çeşitli hastalıklarda motor ve bilişsel işlevleri iyileştirmek için yapılan çalışmalarda sıklıkla tDCS kullanıldığı görülmektedir. Yapılan ilk alışma Mart 2005'te yayımlanan inme hastalarında motor korteksin uyarılmasıyla gerçekleşmiştir (110). Daha sonra yapılan benzer çalışmalarda da inme rehabilitasyonunda (111), psikiyatrik hastalıklarda (112) umut vadeden sonuçlar göstermiştir. Anodal uyarımın ağrılı durumlarda iyileştirici etkisi olduğu da gösterilmiştir (15). Günümüzde tDCS Alzheimer tipi demanslardan otizme pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.

Prefrontal korteks pek çok bilişsel ve emosyonel şebeke ile bağlantı kuran bir bölge olduğundan, çalışmalarda bu alanı uyarmak nöropsikolojik testlerden alınan sonuçları geliştirmektedir. Majör depresyonlu bireylerde sol DLPFC zerine uygulanan anodal uyarım çalışma belleği kapasitesini, dikkati ve emosyonel yetenekleri artırmıştır (113). Yine sol DLPFC'i uyaran çalışmalarda inhibisyon kontrolü, çalışma belleği ve dikkat gibi kognitif

parametrelerde iyileşme görülmüştür (113, 114). Aynı şekilde DLPFC ve medial PFC'in anodal stimülasyonu ile emosyonel işlevlerde düzelme görülmüştür (115, 116). Başka bir çalışmada ise sol DLPFC'in uyarımıyla parasempatik aktivitenin arttığı ve sempatik aktivitenin azaldığı, bu şekilde kişilerin stres yönetiminde daha başarılı oldukları belirtilmiştir (117).

Prefrontal korteksin tDCS ile uyarılmasıyla ventral orta beyindeki limbik elemanların da uyarılabildiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların yanı sıra Parkinson hastalığı gibi hem kognitif hem motor bozukluk oluşturan hastalıklarda ödül, motivasyon, ruhsal durum gibi mekanizmaların iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (118).

Serebellar uyarım protokolleri serebral uyarım kadar yaygın olmasa da üzerinde çalışılan bir konudur. Serebellumun katodal uyarımı, serebellar hücreleri hiperpolarize eder ve purkinje hücrelerinin veri çıkışını azaltır (119). Serebellum ile prefrontal alanlar arasındaki fonksiyonel bağlantılar (serebello-talamo-kortikal yolak) aritmetik işlem yaparken ve kognitif zorluğu yüksek testler sırasında aktive olmaktadır.

MS ve Nöromodülasyon

Nöronal aktivitenin nöromodülasyon teknikleriyle düzenlenip kognitif, emosyonel veya motor iyileşmelere yol açması, MS'te de bu tekniklerin sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. tDCS MS'te genellikle motor performansı, ağrıyı, duysal sorunları ve kognisyonu iyileştirmek için uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda DLPFC, motor korteks ve duysal korteks üzerine anodal akım vererek yorgunluğun azaltılabileceği gösterilmiştir (12, 13, 14). 2014 yılında yapılan bir çalışmada motor korteksi uyarım tDCS protokolü sonrası MS hastalarının yorgunluk skorları %65 oranında iyileşme göstermiştir (12). Bilateral duysal korteks uyarımıyla da yorgunluk skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür (120). Mattioli ve arkadaşlarının çalışmasında ise sol DLPFC uyarımı sonrası kognitif

bozukluğu olan MS hastalarının dikkat ve bilgi işleme hızı sonuçlarında iyileşme izlenmiştir (8). rTMS ile yapılan bir çalışmada ise sağ DLPFC uyarımı sonrasında ise çalışma belleği test sonuçlarında anlamlı şekilde iyileşme bulunmuştur (121).

Benzer şekilde çalışmalarda tDCS'in sıklıkla kullanıldığı bir alan da ağrıdır. MS hastalarında yapılan çalışmalarda genellikle motor ve duysal alanlar üzerine yoğunlaşılsa da DLPFC'nin anodal uyarımıyla ağrı skorlarının iyileştirilebildiği çalışmalar da mevcuttur (14, 16).

Bu veriler ışığında planladığımız çalışmada amaç sol DLPFC'ye uygulanan anodal ve sağ serebelluma uygulanan katodal tDCS uyarımının MS hastalarının temel problemlerinden olan bilişsel ve emosyonel işlevler, uyku bozuklukları, yorgunluk ve ağrı kategorilerindeki faydasını araştırmaktır. Hastaların uygulama öncesi ve sonrası tüm kategorilerde detaylıca değerlendirilmesi için uyku, ağrı, depresyon ve yaşam kalitesi ölçekleri ile nöropsikometrik testler uygulanmış olup fNIRS nörogörüntüleme sırasında bilgisayar ortamında oluşturulan testlerle davranışsal ve hemodinamik değerlendirmeler yapılmıştır. Literatür taraması sonucunda multipl skleroz hastalarında tDCS uyarımının etkilerini tüm bu parametrelerde nörogörüntüleme ile birlikte inceleyen çalışma bulunmadığı görülmüştür. Pek çok hastalık grubunda olduğu gibi MS'te de tDCS'in etkisini göstermek ve fronto-serebellar uyarımın klinikte bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini incelemek hedeflenmiştir.

5. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Haziran - Aralık 2017 arasında Medipol Mega Üniversite Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran 11 RRMS hastası dahil edilmiştir. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Gönüllülerden imzalı onam formları alınmış olup, tDCS uygulaması Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri olarak şunlar belirlenmiştir:

- Revize McDonald 2010 tanı kriterlerini karşılamak,
- RRMS tipi klinik özellik taşımak,
- EDSS skorunun <4.5 olması,

Dışlama kriterleri ise şu şekildedir:

- Pacemaker gibi elektronik veya metalik implant taşımak,
- 18 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük olmak,
- MS dışında herhangi bir akut nöropsikiyatrik bozukluğun olması.

Hastaların tedavi programında herhangi bir aksama olmaması açısından DMD kullanımları çalışma süresince devam etmiştir. Esas amaç tDCS uyarımının rutin RRMS tedavisine ek olarak semptomlar üzerindeki etkisini görmektir.

Bu araştırmada tDCS uyarımının RRMS hastalarında kronik özürlülük oluşturan semptomlar üzerindeki etkilerini incelemek planlanmıştır. Çalışmamızda kullanılan tDCS protokolü ile yapılan çalışmalarda bipolar hastalarında uyku kalitesinin iyileştirildiği (17), depresif olmayan sağlıklı insanlarda duygudurum düzenlenmesine yardımcı olduğu (18) gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise fronto-serebellar uygulamanın kortikal motor yolları kullanarak esansiyel tremoru azalttığı görülmüştür (19). Bu verilere dayanarak oluşturulan çalışmamızda multipl skleroz hastalarının, prognoz sürecinde özürlülüğe yol açan yakınmalarından olan bilişsel problemler, uyku problemleri, yorgunluk ve ağrı şikayetleri üzerindeki üzerinde fronto-

serebellar tDCS'in etkileri gözlemek hedeflenmiştir. Hastaların yaşam kalitesi ve depresyon skorları da kayıt altına alınmıştır.

Fronto-serebellar tDCS uygulamasının öncesinde ve sonrasında bilişsel değişimleri ölçmek için çeşitli değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri alınmış ve kognitif değerlendirmede, Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirliği test edilmiş nöropsikolojik testler uygulanarak veri toplanmıştır. Bu testler:

- Standardize Mini Mental Test (SMMT),
- Sayı Menzili Testi (SDLT),
- Görsel ve Mantıksal Bellek Testleri (WMS-R),
- Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST),
- Sözel Akıcılık Testi,
- Stroop Test (SCWT),
- Yüz Tanıma Testi ve
- Çizgi Yönünü Belirleme Testi'dir.

Bunlara ek olarak yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi için renk-kelime Stroop testi bilgisayar ortamında oluşturulup katılımcılara standart koşullar altında uygulanmıştır. Bu sırada fNIRS nörogörüntüleme yöntemi ile prefrontal korteksteki nöronal aktivasyon kayıt altına alınmıştır.



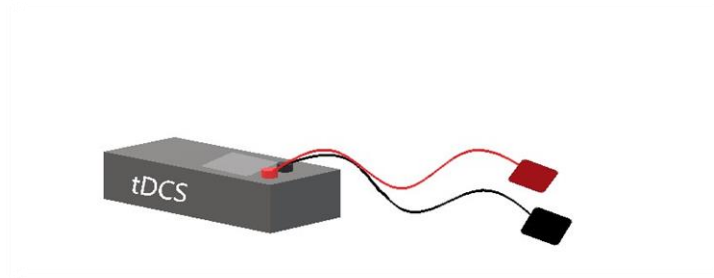
Şekil 5.1. : Çalışmamızda kullanılan protokol ve zaman çizelgesi

MS'le birlikte direk veya dolaylı ortaya çıkan diğer durumlar ise;

- Geniştirilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS),
- Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ),
- Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ),
- Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Sclae) (FSS),
- McGill Melzack Ağrı Formu ve
- SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

5.1. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı (tDCS)

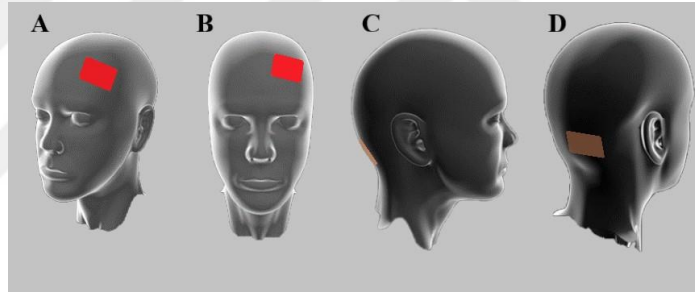
Transkranyal doğru akım uyarımı kafa üzerine yerleştirilen elektrotlarla beyinde istenen bölgeleri aktive veya inhibe etmeyi sağlayan bir nöromodülasyon aracıdır (Şekil 5.1.1.). Aktif olan anodal elektrot olup akımın kafa derisi üzerinden giriş yapması istenen bölgeye yerleştirilir. İnhibe edici veya pasif olan katodal elektrot ise akımın çıkış yapması istenen bölgede olmalıdır.



Şekil 5.1.1.: tDCS cihazı modellenmesi. Kırmızı elektrot aktif, siyah elektrot pasiftir.

Çalışmada kullandığımız fronto-serebellar protokol dahilinde sol DLPFC'e uygulanan anodal ve sağ serebelluma uygulanan katodal uyarım, daha önceki çalışmalarda uyku kalitesini ve düzenini iyileştirmede (17),

emosyonel durumu (mood) geliştirmede etkili olmuştur (18). Aynı zamanda başka bir grup çalışmada da serebro-serebellar bağlantıları geliştirdiği ve serebello- talamo- kortikal bağlantıları kullanarak çalışma belleğini iyileştirdiği belirtilmiştir (122). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, ayrı ayrı anodal sol DLPFC uyarımı ile katodal sağ serebellum uyarımının sözel akıcılığı geliştirdiği ortaya konmuştur (123). Aynı çalışmada sağ serebellumun katodal uyarımının anodal uyarıma göre görev odaklılığı ve sözel yanıt yeteneğini artırdığı bildirilmiştir. Sonuç olarak sol DLPFC anodal uyarım ile sağ serebellar katodal uyarım kognitif ve emosyonel performansı iyileştirmekte, uyku gibi durumları düzenleyerek yaşam kalitesini geliştirmekte ve MS'te de azalmış bulunan intrakortikal bağlantılılığı artırmaktadır.



şekil 5.1.2.: *Fronto-serebellar tDCS protokolü elektrot yerleşimleri. Kırmızı elektrot aktif olup anodal akım vermektedir. Kahverengi elektrot ise katodal akımın çıkış elektrotudur. A ve B: F3 (DLPFC), C ve D: Sağ serebellum*

Çalışmamızda tDCS (Teknofil Ltd., Istanbul, Turkey) uygulaması bir seans 20 dakika olmak üzere 10 seans boyunca ve 5. Seans sonrası 2 gün ara verilerek yapılmıştır. Sol DLPFC bölgesinden 2mA. şiddetinde anodal (uyarıcı), sağ serebellumdan katodal (inhibe edici) elektrik akımını uygulanmıştır (şekil 5.1.2.). Serebellar tDCS'in beyin sapını etkileyebileği göz önüne alınarak hastalar sürekli olarak gözlem altında tutulmuştur.

5.2. Nöropsikometrik Değerlendirme Araçları

Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Yetişkinler için Mini Mental Test çabuk uygulanabilen, kullanışlı ve güvenilir bir kognitif durum değerlendirme ölçeğidir (Ek-1). Günlük yaşamda kullanılan bilişsel fonksiyonların genel bir şekilde puanlanmasıyla yapılır. Zaman ve mekan oryantasyonu, kısa süreli bellek, dikkat, tekrarlama, okuduğunu anlama, yazılı komutları yerine getirme, cümle yazma ve şekil kopyalama bölümlerinden oluşur. En fazla 30 puan üzerinden değerlendirilir.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Serial Digit Learning Test /SDLT)

Testte bir sayı dizisinin doğru tekrarlanabildiği maksimum basamak sayısı izlenmektedir (Ek-2). Sayı dizisi testi, öğrenmeyle ve kısa süreli bellekle ilgili süreçleri gösterir.

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale – Revised / WMS-R)

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R), 1945 yılında geliştirilen Wechsler Bellek Ölçeğinin düzenlenmiş halidir. WMS-R’de 13 alt test uygulanım toplam 21 puan türü elde edilmektedir. Testin çalışmamızda kullandığımız iki alt bölümü olan görsel ve mantıksal bellek için anlık hatırlama ve uzun süreli hatırlama puanları ölçülebilmektedir (Ek-3).

Öktem SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi / SBST)

SBST, sözel bellek ve öğrenmeyi ölçen bir testtir (Ek-4). Öktem’in çalışmasıyla (1992) Türkçe’ye kazandırılan test Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) olarak anılmaktadır (124). SBST bellek modalitelerinden anlık bellek, öğrenme ve hatırlama süreçlerini ölçmektedir. Birbiriyle semantik

veya fonemik olarak ilgisiz 15 kelimedenden oluşur ve bu kelimelerin birer saniye arayla en fazla 10 kere deneğe okunmasından sonra geri çağırması istenir. İlk denemede hatırlayabildiği kelime sayısı anlık belleği gösterir. 10 denemede toplam hatırladığı kelime sayısı toplam puanı, son denemeden 30-40 dakika sonraki hatırlama sayısı ise hatırlama puanını belirtir. İpuçlarıyla ve seçmeli tanımayla hatırladığı kelimeler de kaydedilir. Formun tekrar edilebilirliği için geçerlik güvenilirliği alınmış 3 farklı versiyonu bulunmaktadır. Her yaştan kişilere uygulanabilmektedir.

Sözel Akıcılık Testleri

Genellikle iki alt gruptan oluşan sözel akıcılık testleri (sözel yeteneklere, yaşa ve eğitim durumuna da bağlı olmak üzere) yürütücü işlevleri ölçmek için kullanılan testlerdendir (Ek-5). İlk alt grup olan kategori akıcılığı (semantik), aynı kategoriye ait varlıkları sayma yeteneğini ölçer. Örneğin; hayvan sayma, bir alışveriş listesi oluşturma gibi. Fonemik akıcılık testleri ise deneğin verilen bir harf ile başlayan kelimeler sayması ile yapılır. Bu çalışmada semantik akıcılık için meyve- isim çiftleri oluşturma ve hayvan sayma, fonemik akıcılık için ise K, A, ve S sesleri kullanılmıştır.

Stroop Renk-Kelime Testi (Stroop Color-Word Interference Test / SCWT)

Stroop test sırasında açığa çıkan renk-kelime enterferans etkisi 1935 yılında Stroop tarafından tanımlanmıştır (125) (Ek-6). Stroop etkisi rengi ifade eden kelimelerin yazılışında kullanılan mürekkep renkleri, o renkten farklı ise ortaya çıkmaktadır. McLeod'un 1991 yılındaki kapsamlı makalesinde Stroop testin algısal kurulumun değiştirilebilme kapasitesiyle ilgili olduğunu belirtmiştir (126). Test, sağlıklı insanların bilişsel yetilerini ölçmenin yanı sıra sıklıkla nöropsikiyatrik hastalıklarındaki yürütücü işlev bozukluklarını tayin etmekte kullanılmaktadır.

Stroop testi'nin puanlaması Jensen'in 1996 yılındaki çalışmasına göre 3 başlık altında yapılabilmektedir: Renk söyleme, bozucu etki (enterferans) ve

hız (127). Renk söyleme puanı, renkli dairelerin olduğu bir karttaki renkleri okuma ile beyaz zemin üzerine siyah basılan renk isimlerinin okunmasıyla elde edilmektedir. Enterferans ise renkli basılan renk isimlerinin mürekkep renklerinin okunma süresiyle, renkli kareleri okuma süresinin farkı alınarak elde edilmektedir. Hız hesaplaması siyah zemine basılmış beyaz renk isimlerinin okunma süresi ölçülerek yapılmaktadır. Çalışmamızda primer olarak hedeflenen faktör elektriksel uyarımla enterferansı modüle etmek olduğundan dolayı bozucu etki puanları hesaplanmıştır.

Benton Yüz Tanıma Testi (Benton Face Recognition Test)

Benton ve ark. tarafından 1975'te geliştirilen testin kısa ve uzun formları vardır (128) (Ek-7). Uzun formda 54 itemden oluşan toplam 22 bölüm bulunmaktadır. Kısa form ise 27 itemden oluşan 13 bölümden oluşmaktadır. Kısa ve uzun formun ayırt ediciliği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna bağlı olarak kısa formun kullanılabilirliği daha yaygındır. Benton Yüz Tanıma Testi, tanınmayan yüzlerin vizüoperseptüel ayırt ediciliğini ölçer ve sağ hemisfer işlemlerine tabidir.

Çizgi Yönünü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation Test)

Çizgi Yönü Belirleme Testi ile görsel ve mekânsal algılama yetisi ölçülür (Ek-8). Farklı yönlere bakan iki doğru parçasını, 0 ile 180 derecelik açılar arasındaki 11 farklı doğru parçası ile karşılaştırmayla yapılır. Görsel-mekânsal algılama; nesnelere tanıma, isimlendirme, yön tayini, yönelim ve mekanla ilişkili bilişsel süreçleri kapsamaktadır.

5.3.Nörogörüntüleme (fNIRS)

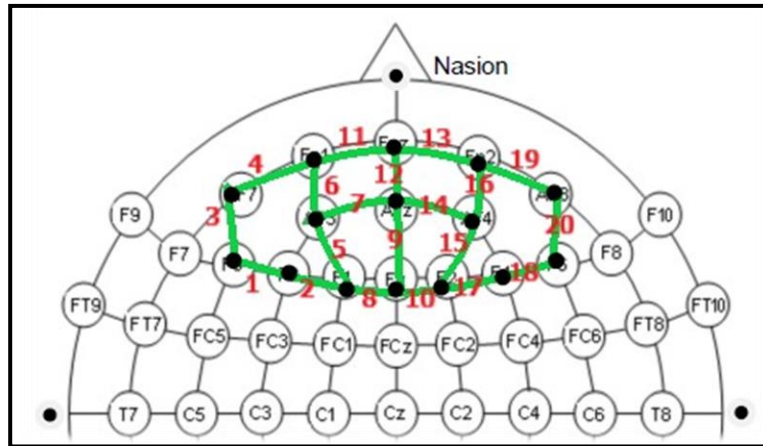
Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) dokudaki oksihemoglobin (HbO_2) ve deoksihemoglobin (HbR) konsantrasyon değişikliklerini ölçen, girişimsel olmayan optik temelli bir nörogörüntüleme aracıdır. İşlevsel yakın kızılaltı spektroskopisi (İYKAS) olarak dilimize kazandırılmıştır. fNIRS kaydı için kafa üzerine yerleştirilen özel kepler kullanılmaktadır. Evrensel 10- 20 sistemine göre oluşturulmuş kep üzerine yerleştirilen kaynak (S) ve alıcı (D) optodları bulunur (Şekil 5.3.1.). Bilgisayar ortamında özel oluşturulmuş programlar vasıtasıyla birbirine tanımlanmış kaynak ve alıcılar arasında oluşturulan kanallarla beyin dokusundaki yüzeysel kortikal hemodinamik değişimler gösterilir. Bir kaynak optoddan en fazla 4 kanal oluşturulabilmektedir.

fNIRS'in nöronal aktivasyonu kaydetme prensibi, nöronların aktive olduklarında daha fazla oksijen tüketmelerine dayanır. Dokudaki oksijen tüketimi HbO_2 ihtiyacının artması anlamına gelir ve kanda HbO_2 ile taşınan oksijen beyin dokusuna geçerek nöronal enerji gereksinimini karşılar. Oksijeni bırakan hemoglobin molekülü (HbR) ise dolaşımda kalır. Sonuç olarak oksijen ihtiyacı olan bölgede HbO_2 konsantrasyonu artar, HbR konsantrasyonu ise azalır. Oksijen kullanıldıkça bunun tersi gerçekleşmeye başlar. Buna beynin hemodinamik yanıtı denir. Bu konsantrasyon değişimini gözlemlemek için kaynak optodlarından kafa derisi ve kafatasından geçebilen iki farklı (760 ve 830 nm) dalga boyunda ışık gönderilir. Beer-Lambert kanununa göre bilindiği üzere 760 nm dalga boyuna sahip ışık oksihemoglobin tarafından, 850 nm dalga boyuna sahip ışık ise deoksihemoglobin tarafından absorbe edilir. Alıcılar, HbO_2 ve HbR molekülleri tarafından absorbe edilen ışık miktarına göre konsantrasyonu belirler. Bu şekilde aktivasyonu ölçümleyen kaynak ve alıcı optodların oluşturduğu çifte "kanal" denir. Kanal uzunluğu ne kadar fazlaysa o kadar derinden ölçüm yapılabilir ancak uzaklık arttıkça veri kalitesi azalacağından standardizasyon için 3 cm. uzaklık önerilmektedir.



Şekil 5.3.1. : fNIRS kepi ile kaynak ve alıcılar. Temsili şekilde kırmızı numaralı optodlar kaynak, yeşil numaralı optodlar alıcıdır.

Hastaların nörogörüntüleme işlemleri İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi'nde bulunan fNIRS laboratuvarında yapılmıştır. Kayıtlar EEG 10-20 sistemine göre prefrontal korteks üzerinde konumlandırılmış 8 kaynak (AF7, FPZ, AF3, F3, FZ, AF4, AF8, F4) ve 7 alıcı (FP1, F5, F1 AFZ, FPZ, F2, F6) ile oluşturulan 20 kanaldan alınmıştır (Şekil 5.3.2.). Literatürdeki fMRG çalışmalarında 10-20 sistemi koordinatlarının izdüşümünün tahmin edildiği veritabanından (Brede Database, DTU Informatics, Denmark) hareketle, fNIRS kanalları DLPFC (Kanal 1, 2, 3, 5, 15, 17, 18, 20), OFC (Kanal: 4, 6, 11, 13, 16, 19) ve mPFC (Kanal 7, 8, 9, 10, 12, 14) bölgelerine ayrılmıştır.



Şekil 5.3.2.: fNIRS kaydı sırasında kaynak ve alıcılar arasındaki kanalların PFC'de yerleşimi

fNIRS ölçümleri için NIRScout Extended (NIRx Medical Technologies, LLC. Los Angeles, California) cihazı kullanılmıştır. HbO₂, HbR ve total hemoglobin (TotalHb) konsantrasyon değişiklikleri NIRStar Acquisition yazılımıyla kayıtlanmış olup, veriler nirsLAB ve Matlab (The MathWorks) yazılımları ile analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz, SPM8: Statistical Parametric Mapping ve SPSS yazılımları ile gerçekleştirilmiştir.

HbO₂ ve HbR konsantrasyon değişimleri tDCS uygulaması öncesi ve sonrası için 20 kanalda ayrı ayrı analiz edilmiştir. Ham veri; artefaktların düzeltilmesi, istenmeyen zaman serilerin silinmesi ve frekans filtrelemeyi içeren ön işleme sürecinden geçirilmiştir. Frekans filtreleme işleminde kardiyak ve respirasyon gürültülerini elimine etmek amacıyla band pass filtre (Düşük kesme frekansı: 0,01 Hz, yüksek kesme frekansı: 0,15 Hz) kullanılmıştır.

Klasik Renk-Kelime Stroop Paradigması

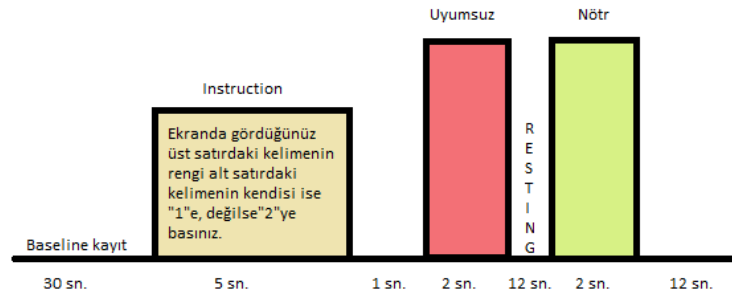
Kognitif işlevleri incelemek için klasik Renk-Kelime Stroop paradigması bilgisayar ortamında E-prime (E-Prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA) yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

Çalışmamız için oluşturulan protokolde Stroop enterferansı, Zysset ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi nötr ve uyumsuz durumlar kullanılarak izlenmiştir (130). Seçilen renkler kırmızı, yeşil ve mavidir. Katılımcılardan iki satır halinde renk isimleri bulunan beyaz zeminli ekranda, üstteki satırda yazan kelimeyi ihmal edip kelimenin yazıldığı rengi ikinci satırda siyah renkli yazılmış kelimeyle karşılaştırması istenmiştir. Eğer üstteki kelimenin rengi alttaki kelimenin kendisi ise klavyede 1'e, değilse 2'ye basması istenmiştir. Üstteki kelimenin rengi ve kelimenin kendisinin aynı olduğu uyaranlar kullanılmamıştır. Bu sayede uyumsuz durumdaki beyin aktivasyonu izlenebilmiştir. Nötr durumda ise üst satırda kelime yazılmış, 'XXXX' şeklinde farklı renklere boyanmış harfler yazılmıştır. İkinci satır ise aynı şekilde siyah yazılmış renk isimlerinden oluşmaktadır (Şekil 5.3.3.).

Rastgele verilen 15 nötr ve 15 uyumsuz uyarandan oluşan paradigmada her uyarın ekranda 2 saniye görünüp kaybolmuş ve uyarınlar arasında 12 saniye boyunca boş ekranla ara verilip beyin aktivasyonunun uyarın öncesindeki düzeyine inmesi sağlanmıştır (Şekil 5.3.4.). Olaya ilişkin potansiyellerin ölçümü için uyarınlar tek uyarın bazında verilmiştir.



Şekil 5.3.3.: Stroop Test uyarınları. A: Nötr B: Uyumlu C: Uyumsuz



Şekil 5.3.4.: Stroop Test uyarın şeması.

Veri alınan bütün kanallarda Stroop görevi sırasında HbO₂ konsantrasyon değişimine (Δ HbO₂) bakılmıştır. NirsLAB programı kullanılarak Stroop görevin nötr ve uyumsuz durumlarının blok ortalamaları alınmış, ardından her bir kanal için uyarın sonrası Δ HbO₂ genliği MATLAB programı ile hesaplanmıştır. Bu genlik değeri, uyarın sonrası maksimum genlik değerinden uyarın öncesi 2 saniyedeki ortalama Δ HbO₂ değeri çıkarılarak hesaplanmıştır. Böylece her kanal için her bir uyarının kendi uyarın öncesi durumuna göre gerçekleşen artış miktarı görülmüştür. Bu şekilde ön işlememeden geçirilmiş verilerle istatistiksel parametrik

haritalama (SPM) analiz yöntemi kullanılarak nötr ve uyumsuz durumlar için dizayn matrisi oluşturulmuştur. Genel Doğrusal Model (GDM) ile tahmin edilen hemodinamik cevap için “hrf” fonksiyon modeli seçilmiştir. Seçilen fonksiyon parametreleri her denek için düzenlenerek, birinci seviye SPM analizi yapılmıştır. Ardından bulguları grup seviyesinde değerlendirebilmek amacı ile SPM-2 seviyesine geçilmiştir.

5.4. Diğer Ölçekler

EDSS Ölçeği Ve Fonksiyonel Sistemleri

MS hastalığında klinik nörolojik muayenenin ardından değerlendirilmede standardizasyonu sağlamak için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Kurtzke Expanded Disability Scale (EDSS), klinik değerlendirmede özürülük derecesini saptamak ve süreç içinde izlemek için en sık kullanılan altın standart ölçeklerdendir (129) (Ek-9). Klinisyenler EDSS’i merkezi sinir sisteminin fonksiyonel alt sistemlerini (FS) skorlamak ve hastalığın zaman içindeki değişimini takip etmek için kullanmaktadır.

EDSS yarım puan aralıklarla sıfırdan 10’a kadar değişen değerlendirmelerden oluşmaktadır. Sıfıra yakın puanlar (<4) sadece bir veya birkaç nörolojik sistemdeki semptomlarla seyreden klinik süreci, yüksek (>6) puanlar ise çeşitli sistemlerde özürülülüğü göstermektedir (Ek-1). EDSS 4.0’ten sonrası özellikle ambulasyon yetisiyle değerlendirilmektedir. EDSS’te sıfır normal muayene bulgularını temsil ederken 10 ise MS’e bağlı ölümü gösterir.

EDSS 8 ana fonksiyonel nörolojik sistemi (FS) ve bozukluklarını içermektedir:

1. *Piramidal sistem*: Refleksler, kas kuvveti, günlük yaşamda sık kullanılan fonksiyonel hareketler (üst ekstremitede pronasyon, ayaklar bitişik dik durma, parmak ucunda ve topukta durabilme gibi), spastisite, yürüme ve genel motor performans değerlendirilir.

2. *Serebellar fonksiyonlar*: Titubasyon, ataksi, ayak ucu yürüme, Romberg testi gibi serebellar fonksiyonları gösteren testler kullanılır.
3. *Beyin sapı fonksiyonları*: Ekstraoküler hareketler, nistagmus, trigeminal fonksiyonlar, yüz kasları ve duyusu, yutma fonksiyonları, işitme ve konuşma değerlendirmesi gibi kranyal sinirlerin işlevselliğini gösteren testler uygulanmaktadır.
4. *Duysal fonksiyonlar*: Yüzeyel ve derin duyu, vibrasyon, proprioseptif duyu, Lhermitte belirtisi ve parestezi durumu değerlendirilmektedir.
5. *Mesane ve barsak fonksiyonları*: Üriner hassasiyet ve inkontinans, mesane kateterizasyonu varlığı, barsak ve seksüel disfonksiyonlar değerlendirilir.
6. *Görsel (optik) fonksiyonlar*: Görüş mesafesi ve alanı, skotom, optik disk solukluğu değerlendirilir.
7. *Serebral fonksiyonlar*: Mental durum değerlendirmesi, depresyon ve öfori gibi emosyonel değişim testleri, yorgunluk değerlendirmesi yapılır.
8. *Diğer*: MS ile ilişkilendirilebilecek durumlar değerlendirilir.

Beck Depresyon Ölçeği

21 sorudan oluşan ölçekte her soru için 3 madde bulunur (Ek-10). Bahsedilen durum ne kadar şiddetliyse puan o kadar artmaktadır. Sonuçlar; 0-10 puan arası için “Depresyon belirtisi yok”, 11-17 puan arası için “Hafif depresyon”, 18-23 puan arası için “Orta dereceli depresyon” ve 24-63 puan arası için “Ağır depresyon” olarak sınıflandırılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Son bir aylık dönemdeki uyku kalitesini, uyku miktarını, uyku bozukluklarını değerlendiren bir ankettir (Ek-11). Katılımcının kendini değerlendirdiği 19 madde çalışmamız için kullanılmıştır. PUKI skoru 5'in üstünde olanlarda uyku bozukluğu var kabul edilir.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Hastaların kendilerinin doldurabileceği 9 sorudan oluşan bir ölçektir (Ek-12). Toplam 9 maddeden oluşur ve her madde 7 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puanın 9'a bölünmesiyle sonuç elde edilmiş olur. Düşük skorlar daha az yorgunluğu belirtir.

McGill Ağrı Anketi

Standart formu 4 bölümden oluşur ve ve ağrının lokalizasyonu, şiddeti, tanımlanması ve zamanla ilişkisini sorgular (Ek-13).

SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği

Özellikle MS'te yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir yaşam kalitesi ölçeği olan SF-36, 8 alt kategoride puanlanmaktadır (Ek-14). Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, emosyonel rol kısıtlaması, enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı bölümlerinde alınan puanlara göre sonuçlar yorumlanır.

5.5. İstatistik

Araştırmadaki verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v22.0 Windows programı ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak normal dağılım gösterme oranını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren bağımlı verilerin tekrarlı ölçüm analizinde Paired-T Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin tekrarlı ölçüm analizinde ise Wilcoxon Signed-Rank Test kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon katsayıları, normal dağılım gösterenler için Pearson, göstermeyenler için Spearman's Rho yöntemleriyle değerlendirilmiştir. fNIRS verilerine ise bunlara ek olarak SPM ve GDM analizleri uygulanmıştır. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 11 RRMS hastasının 6'sı (%54) kadın, 5'i (%46) erkektir. Eğitim süreleri ortalamaları 12.2'dir ve 8-17 yıl arasında değişmektedir. Yaş ortalamaları 39.3 olan hastaların EDSS skorları 1.0 ve 3.5 arasında değişim göstermektedir (Tablo 6.1.1.).

Tablo 6.1.1. : Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

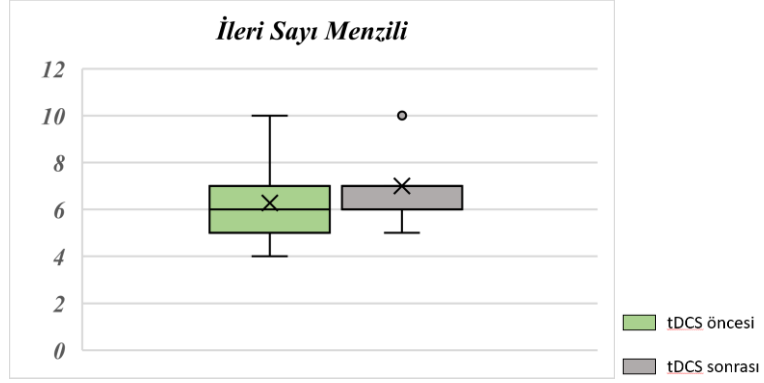
<i>Hasta</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaş</i>	<i>Eğitim Süresi</i>	<i>Hastalık Süresi</i>	<i>İlaç Grubu</i>	<i>EDSS</i>
<i>1</i>	Erkek	53	8	9	Glatiramer Asetat	2.0
<i>2</i>	Erkek	44	15	1	Beta Interferon	1.0
<i>3</i>	Kadın	38	11	2	Beta Interferon	1.0
<i>4</i>	Kadın	38	17	15	Fingolimod	2.5
<i>5</i>	Kadın	22	14	2	Glatiramer Asetat	1.0
<i>6</i>	Kadın	45	8	6	Beta Interferon	1.0
<i>7</i>	Erkek	43	11	4	Fingolimod	1.0
<i>8</i>	Erkek	26	16	5	Fingolimod	2.5
<i>9</i>	Kadın	43	9	1	Glatiramer Asetat	2.5
<i>10</i>	Erkek	34	15	12	Fingolimod	3.5
<i>11</i>	Kadın	47	11	14	Fingolimod	2.5

6.2. Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları

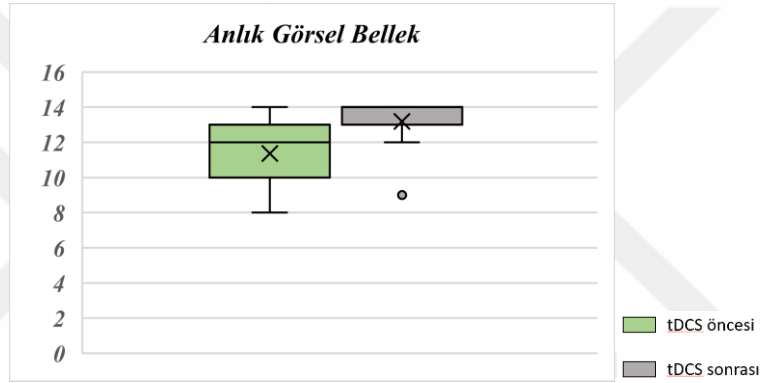
Katılımcıların tDCS uygulaması öncesi ve 2 hafta sonrasında ölçülen nöropsikometrik değerlendirme sonuçlarına göre özellikle yürütücü işlevleri gösteren testlerde anlamlı şekilde iyileşme gözlenmiştir. Fonemik sözel akıcılık testinde K, A ve S harfleriyle yapılan kelime sayma sayısı artışı ($p=0.008$) ve Stroop test enterferans süresi azalışı ($p=0.023$) anlamlı bulunmuştur. İleri sayı menzili testinde ise $p=0.004$ değerinde anlamlılığa sahip artış görülmüştür. Bellek testlerinde ise görsel ve hikaye belleği ölçümlerinde anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 6.2.1.).

Tablo 6.2.1. :Katılımcıların NPT Değerlendirme Sonuçları (T.Ö.: tDCS öncesi, T.S: tDCS sonrası. *anlamli artış)

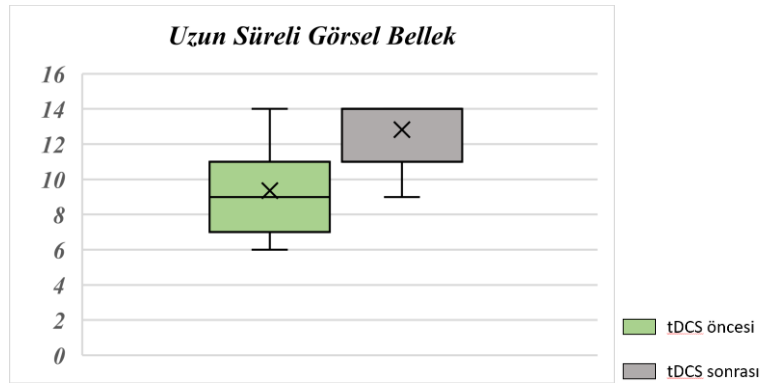
	<i>T.Ö.</i>		<i>T.S.</i>		<i>P</i>
	<i>Ortalama</i>	<i>Std. Sapma</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Std. Sapma</i>	
<i>SMMT</i>	27,09	2,02	27,81	0,98	,181
<i>İleri Sayı Menzili</i>	6,27	1,79	7	1,61	,004*
<i>Geri Sayı Menzili</i>	5,36	4,05	6,27	2,72	,157
<i>Anlık Görsel Bellek</i>	11,36	2,013	13,18	1,53	,008*
<i>Uzun Süreli Görsel Bellek</i>	9,36	2,37	12,81	1,88	,001*
<i>Anlık Mantıksal Bellek</i>	12,54	4,74	9,54	4,59	,045
<i>Uzun Süreli Mantıksal Bellek</i>	12,63	4,86	11,45	3,35	,335
<i>SBST Anlık Bellek</i>	5,27	1,84	5,18	1,47	,890
<i>SBST Puan</i>	119,09	18,36	113,90	21,87	,330
<i>SBST Uzun Süreli Bellek</i>	10,81	2,48	11,27	2,49	,526
<i>SBST Tanıma</i>	14,63	0,67	13,81	3,60	,490
<i>Meyve-İsim Sayma</i>	8,72	2,32	8,54	2,46	,724
<i>Hayvan Sayma</i>	21,81	3,97	21,45	4,63	,684
<i>K-A-S</i>	33,18	11,51	40,27	11,56	,008*
<i>Stroop Enterferans</i>	47,45	17,63	38,27	19,73	,023*
<i>Stroop Hata</i>	0,36	0,92	0	0	,221
<i>Yüz Tanıma</i>	44,54	5,26	46	4,73	,327
<i>Çizgi Yönü Belirleme</i>	23,09	4,39	24,36	4,84	,181



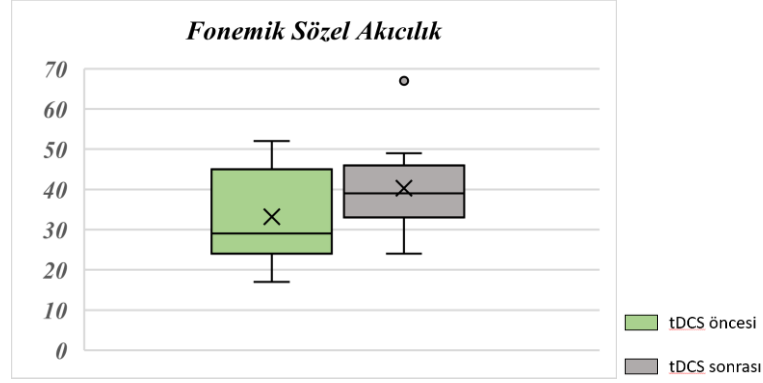
Şekil 6.2.1. : İleri sayı menzili testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri



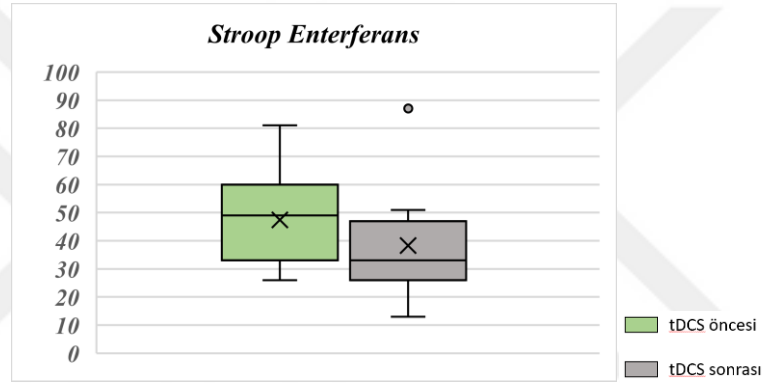
Şekil 6.2.2. : Anlık görsel bellek testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri



Şekil 6.2.3. :Uzun süreli görsel bellek testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri



Şekil 6.2.4. : Fonemik sözel akıcılık testinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri



Şekil 6.2.5. :Stroop Test enterferans sürelerinin tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri

6.3. Diğer Klinik Ölçeklerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların bilişsel işlevler dışında kalan klinik özelliklerini değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği, McGill Ağrı Anketi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS), SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi, PUKI Uyku Kalitesi Ölçeği ve EDSS skorları incelenmiştir. SF-36 ölçeği 8 alt bölümde puanlanmıştır: Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Güçlüğü, Emosyonel Rol Güçlüğü, Enerji/Canlılık/Vitalite, Ruhsal Sağlık, Sosyal İşlevsellik, Ağrı, Genel Sağlık Algısı.

Transkranyal doğru akım uygulaması öncesi ve sonrası değerlerde kısmi iyileşme gözlenirse de iyileşmede anlamlı sonuç izlenmemiştir (Tablo 6.3.1.).

Tablo 6.3.1. : Diğer Ölçeklerin İstatistiksel Değerleri (T.Ö.: tDCS öncesi, T.S: tDCS sonrası. *anlamlı artış)

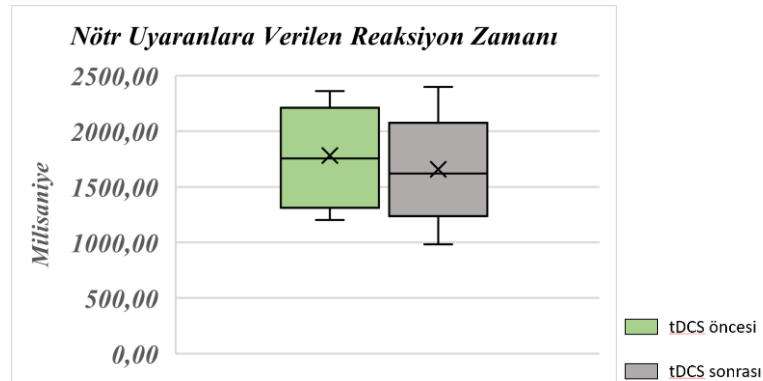
	T.Ö. <i>Ortalama ± Std. Sapma</i>	T.S. <i>Ortalama ± Std. Sapma</i>	Z	p
BDÖ	5.54 ± 7.51	4.72 ± 3.74	-,134	,893
McGill Ağrı Formu	4.72 ± 3.92	3.63 ± 3.00	-,984	,325
FSS	2.56 ± 2.01	3.54 ± 2.74	-1,956	,050
SF-36 / 1 (Fiziksel Fonksiyon)	81.81 ± 12.89	83.18 ± 14.01	-,776	,438
SF-36 / 2 (Fiziksel Rol Güçlüğü)	72.72 ± 34.37	80.63 ± 37.74	-1,838	,066
SF-36 / 3 (Emosyonel Rol Güçlüğü)	66.72 ± 42.21	75.72 ± 42.43	-,921	,357
SF-36 / 4 (Enerji - Canlılık)	58.63 ± 13.61	62.72 ± 11.48	-,862	,389
SF-36 / 5 (Ruhsal Sağlık)	68.09 ± 18.01	69.72 ± 16.26	-,059	,953
SF-36 / 6 (Sosyal İşlevsellik)	86.36 ± 16.52	69.72 ± 22.41	-2,014	,044
SF-36 / 7 (Ağrı)	85.27 ± 13.45	83.18 ± 19.16	-,795	,427
SF-36 / 8 (Genel Sağlık Algısı)	67.90 ± 15.96	65.90 ± 18.47	-,296	,767
PUKI	4.18 ± 2.40	4.45 ± 2.87	-,638	,524
EDSS	1.86 ± 0.89	1.86 ± 0.89	0	1,00

6.4. Bilgisayar Ortamında Yapılan Testlerin Davranışsal Verilerinin Değerlendirmesi

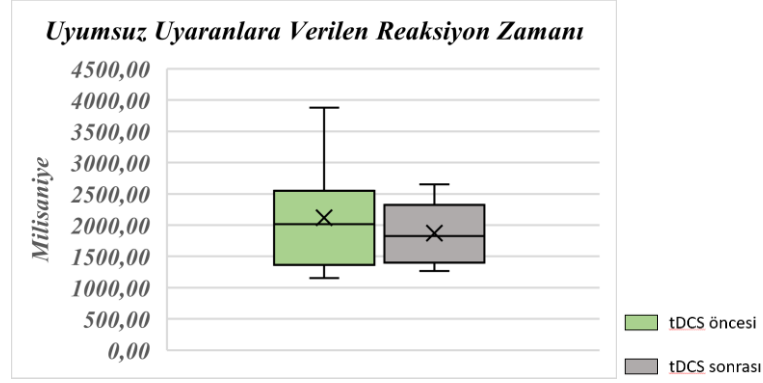
Bilgisayar ortamında E-Prime yazılımı kullanılarak hazırlanan Renk-Kelime Stroop Testi sonuçları hata sayısı, reaksiyon zamanı ve uyumsuz ve uyumlu durumla arasındaki enterferans (süre farkı) parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Transktanyal doğru akım uyarımı öncesi ve sonrası ölçümlerde iyileşme görülse de anlamlı fark sadece Stroop Test'te nötral uyarılara verilen reaksiyon zamanında bulunmuştur (Tablo 6.4.1.).

Tablo 6.4.1. : Bilgisayar Ortamındaki Stroop Test'in Davranışsal Verileri (T.Ö.: tDCS öncesi, T.S: tDCS sonrası. *anlamlı artış)

	Nötr				Uyumsuz			
	T.Ö. Ortalama	T.S. Ortalama	z	p	T.Ö. Ortalama	T.S. Ortalama	z	p
Hata	0.25	0.5	-0.70	0.47	1.12	1.25	-0.44	0.65
Süre (sn)	1780.92	1658.09	-1.96	0.04*	2119.41	1869.89	-0.14	0.88



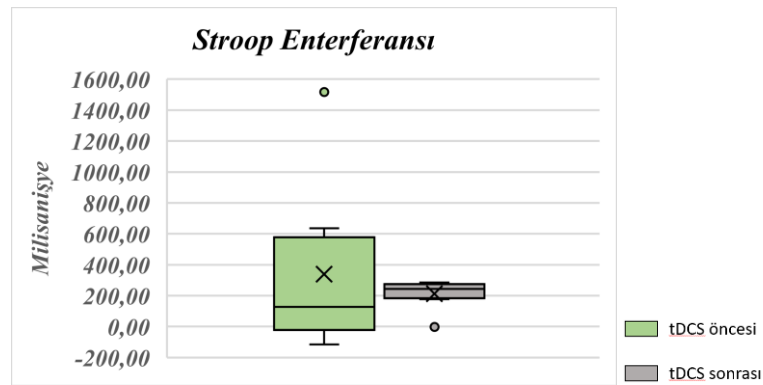
Şekil 6.4.1. :Stroop Test'te nötr uyarılara verilen reaksiyon zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri



Şekil 6.4.2. :Stroop Test'te uyumsuz uyarılara verilen reaksiyon zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri

Tablo 6.4.2. : Bilgisayar Ortamındaki Stroop Testin Enterferans Değeri (T.Ö.: tDCS öncesi, T.S: tDCS sonrası. *anlamli artış)

	T.Ö. Ortalama (sn)	T.S. Ortalama (sn)	z	p
Stroop	338.49	211.80	-0.14	0.88



Şekil 6.4.3. :Stroop Test'te enterferans zamanının tDCS uygulaması öncesi ve sonrası değerleri

6.5. fNIRS İle Hemodinamik Yanıtların Değerlendirilmesi

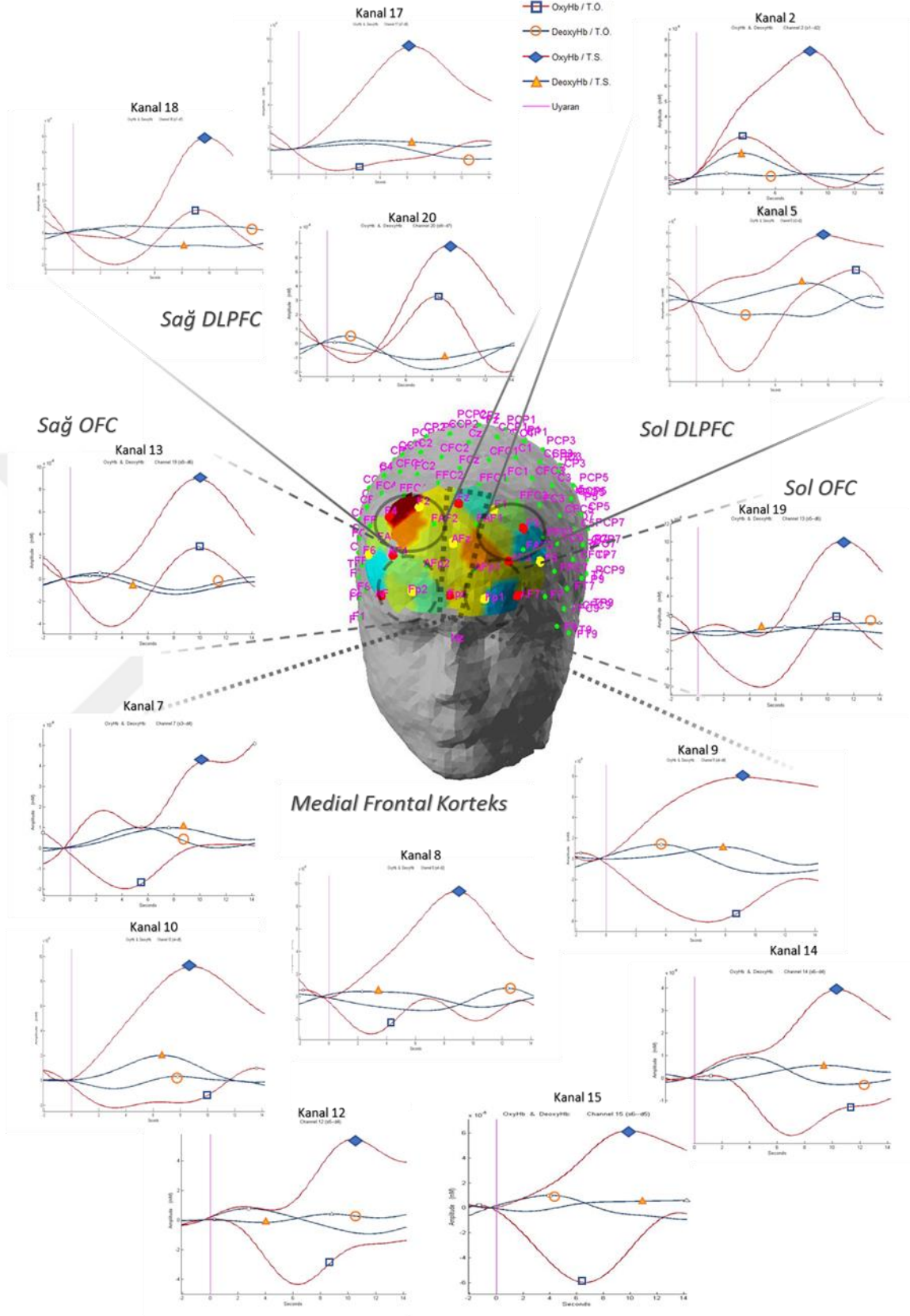
Katılımcılara Renk-Kelime Stroop Testi uygulandığı sırada prefrontal korteks üzerine yerleştirilen 20 kanallı fNIRS optodlarından hemodinamik kayıt alınmıştır. Kanallarda ölçülen oksihemoglobin konsantrasyonları çeşitli programlar aracılığıyla sayısal verilere çevrilip, istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Renk-Kelime Stroop Test değerlendirmesinde 3 hasta fNIRS datalarının değerlendirilememesinden dolayı analize eklenememiştir. tDCS uygulaması öncesi ve sonrası ölçümlerde Renk-Kelime Stroop Testi sırasında 20 kanaldan 14'ünde anlamlı sonuç bulunmuştur (Tablo 6.5.2.).

Tablo 6.5.1.: Stroop Testte Nötr Ve Uyumsuz Uyarılar Sırasında Kanallardaki ΔHbO_2

Kanal	Nötr				Uyumsuz			
	T.Ö.	T.S.	z	p	T.Ö.	T.S.	z	p
1	0,77	0,53	-1,400	,161	1,16	0,91	-,280	,779
2	0,60	0,13	-1,400	,161	0,61	1,15	-1,960	,050*
3	0,14	0,29	-,560	,575	0,76	0,64	-,560	,575
4	0,92	0,38	-,845	,398	1,39	0,83	-1,120	,263
5	0,29	-0,05	-1,540	,123	0,36	0,81	-2,380	,017*
6	0,83	0,37	-1,260	,208	0,93	1,01	-,420	,674
7	0,44	0,10	-1,332	,183	0,34	0,83	-1,260	,208
8	0,64	0,26	-,980	,327	0,44	1,06	-1,680	,093
9	0,77	0,27	-1,120	,263	0,21	1,37	-2,383	,017*
10	0,56	0,25	-1,120	,263	0,34	1,13	-2,521	,012*
11	0,53	0,24	-,700	,484	0,42	1,32	-1,859	,063
12	0,45	-0,04	-1,540	,123	0,29	0,86	-1,820	,069
13	0,85	-0,03	-2,100	,036*	0,37	1,42	-2,240	,025*
14	0,56	0,11	-2,103	,035*	0,27	0,70	-1,400	,161
15	0,48	0,18	-2,117	,034*	0,18	0,93	-1,680	,093
16	0,88	0,11	-1,680	,093	0,54	0,93	-,980	,327
17	0,60	0,13	-1,820	,069	0,33	1,24	-2,380	,017*
18	0,47	0,13	-1,400	,161	0,19	0,86	-2,521	,012*
19	0,57	0,02	-1,960	,050*	0,36	1,00	-2,383	,017*
20	0,68	0,15	-2,100	,036*	0,58	0,78	-,700	,484

Tablo 6.5.2.: Stroop Testte Enterferans Durumunda Kanallardaki ΔHbO_2

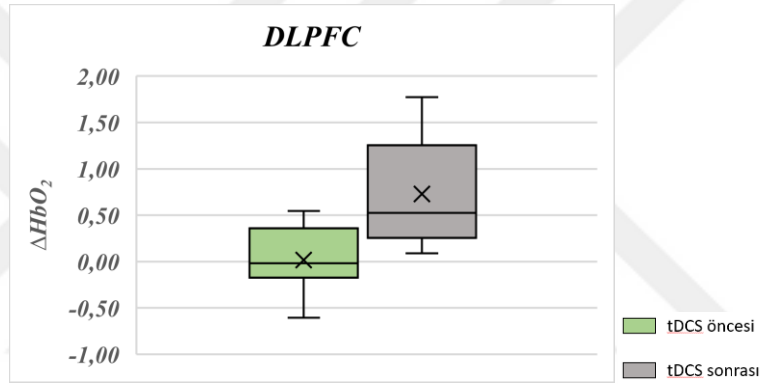
<i>Kanal</i>	<i>Enterferans</i>			
	T.Ö.	T.S.	z	p
<i>1</i>	0,39	0,38	-1,260	,208
<i>2</i>	0,01	1,02	-1,960	,050
<i>3</i>	0,62	0,34	-,561	,574
<i>4</i>	0,47	0,45	0,000	1,000
<i>5</i>	0,08	0,86	-2,380	,017
<i>6</i>	0,10	0,64	-1,332	,183
<i>7</i>	-0,10	0,73	-2,100	,036
<i>8</i>	-0,20	0,81	-2,383	,017
<i>9</i>	-0,56	1,10	-2,380	,017
<i>10</i>	-0,22	0,88	-2,380	,017
<i>11</i>	-0,11	1,08	-1,820	,069
<i>12</i>	-0,16	0,90	-2,521	,012
<i>13</i>	-0,47	1,46	-2,100	,036
<i>14</i>	-0,29	0,59	-2,366	,018
<i>15</i>	-0,31	0,75	-2,100	,036
<i>16</i>	-0,35	0,83	-1,680	,093
<i>17</i>	-0,27	1,11	-2,524	,012
<i>18</i>	-0,29	0,73	-2,240	,025
<i>19</i>	-0,21	0,97	-2,380	,017
<i>20</i>	-0,09	0,63	-2,100	,036



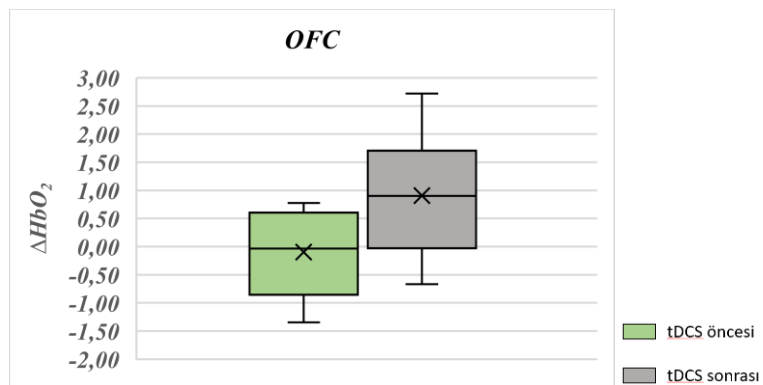
Şekil 6.5.1. : Stroop Test'te anlamlı ΔHbO_2 görülen kanallar

Tablo 6.5.3.: PFC Bölgelerindeki Kanalların Ortalama ΔHbO_2 Değerleri

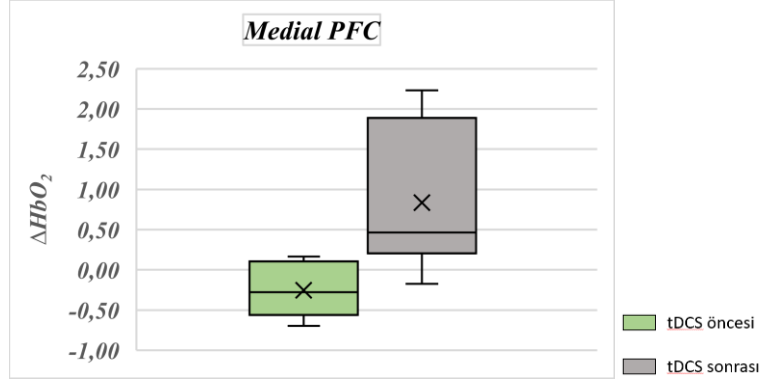
	T.Ö. Ortalama (mM)	T.S. Ortalama (mM)	p
DLPFC	0.0175	0.7262	,012
OFC	-0.0937	, 0.9050	,022
Medial Prefrontal Korteks	-0.2537	0.8350	,008



Şekil 6.5.2.: DLPFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2



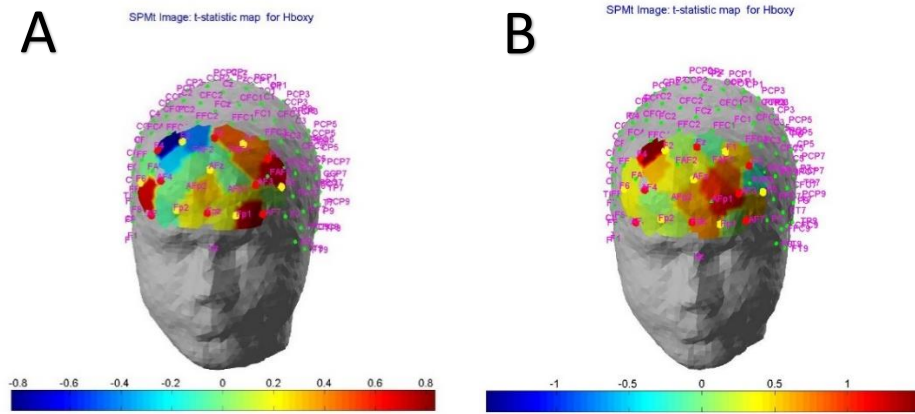
Şekil 6.5.3.: OFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2



Şekil 6.5.4.: Medial PFC bölgesinde Stroop Test sırasında ΔHbO_2

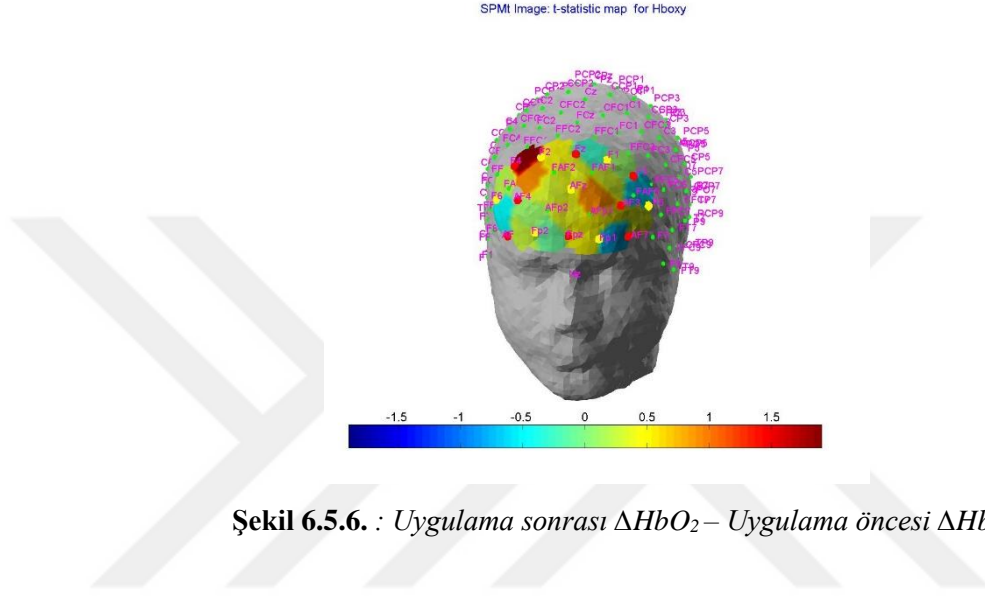
fNIRS Oksihemoglobin SPM Analizi Sonuçları

fNIRS kayıtları sırasındaki HbO_2 konsantrasyon değişimleri sayısal verilere dönüştürüldüğünde Stroop Test'te 20 kanaldan 14'ünde anlamlı değişim gözlenmiştir. Bu değişimler PFC üzerinde haritalandırıldığında tDCS uygulaması öncesi sağ hemisfer dorsolateral ve bilateral orbitofrontal bölgelerin daha çok aktive olup oksijen ihtiyacı duydukları görülmektedir. Sağ DLPFC ise tüm prefrontal korteksteki tek deaktive alan olarak bulunmuştur (Şekil 6.5.5., A).

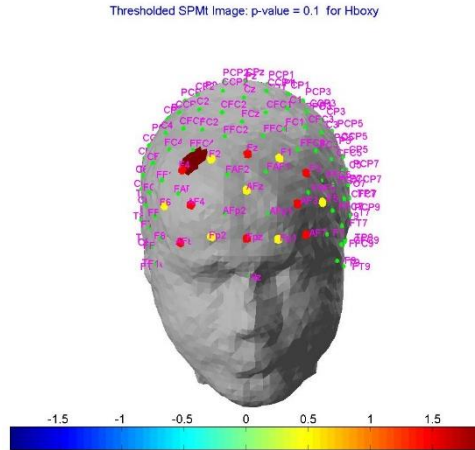


Şekil 6.5.5. : Stroop Test sırasında katılımcıların prefrontal kortekslerinde aktive olan bölgeler. A: tDCS uygulaması öncesi, B: tDCS uygulaması sonrası

tDCS uygulaması sonrası haritaya bakıldığında ise uygulama öncesi lokalize bölgelerde görülen aktivasyonun dağıldığı, medial prefrontal bölgelerin enterferansa katılımının arttığı ve önceden deaktive bulunan sağ DLPFC’de en yüksek konsantrasyon değişimi olduğu görülmektedir (Şekil 6.5.5., B).



Şekil 6.5.6. : Uygulama sonrası ΔHbO_2 – Uygulama öncesi ΔHbO_2



Şekil 6.5.7. : Uygulama sonrasında, öncesine göre anlamlı olarak değişen bölgeler ($p < 0,005$)

7. TARTIŞMA

Fronto-serebellar tDCS uygulamasının RRMS hastalarında kronik özürlülük oluşturan problemler üzerine etkilerini araştırmak üzere bu çalışma kurgulanmıştır. Elektrik akımı hastaların sol DLPFC'lerine aktive edici, sağ serebellumlarına inhibe edici protokolda uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası ölçümler nöropsikometrik testlerle, özürlülük, depresyon, uyku, yorgunluk, ağrı ve yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleriyle ve fNIRS nörogörüntüleme yöntemiyle yapılmıştır. Sonuçta elde edilen verilerle fronto-serebellar tDCS protokolünün bir tedavi yöntemi olarak etkinliği incelenmiştir. Test sonuçlarında anlamlı iyileşmeler nöropsikometrik yürütücü işlev testlerinde, bilgisayarlı Stroop Test sırasındaki reaksiyon süresinde ve belirli kanallarda hemodinamik PFC aktivasyonunda görülmüştür.

Çalışmamıza katılan 11 RRMS hastasının yürütücü işlevlerle dikkati değerlendiren görsel bellek, sözel akıcılık, ileri sayı menzili ve Stroop test performanslarına bakıldığında, tDCS uygulaması sonrasında test sonuçlarının anlamlı şekilde iyileştiği görülmüştür. Görsel bellek puanları, 1 ay arayla yapılan tDCS öncesi ve sonrası değerlendirmede aynı şekiller kullanıldığından korelasyon analizlerinde kullanılmamıştır. Diğer testlere bakıldığında, daha önceki çalışmalarda uyguladığımız protokolün bir parçasını oluşturan sol DLPFC'nin anodal uyarılmasıyla Parkinson hastalarında prefrontal kortekste fonksiyonel bağlantılılığın artırıldığı ve fonemik sözel akıcılık performansının iyileştirildiği bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da bu bulguyla uyumlu olarak RRMS hastalarında anodal sol DLPFC uyarımı ile fonemik sözel akıcılık skorları anlamlı düzeyde artmıştır.

Anodal sol DLPFC uyarımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, tDCS uygulamasının Stroop test enterferansı, geri sayı menzili ve dil işlevlerinin iyileştirdiği görülmüştür (131). Bu çalışmada aktif elektrot sol DLPFC'e pasif elektrot ise kontralateral supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir. Çalışmamızda ise frontoserebellar uyarımla elde ettiğimiz bulgular, Jeon ve arkadaşlarının (131) çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. İlave

olarak çalışmamızda ileri sayı menzili ile ölçülen dikkat becerilerinde de anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca anodal DLPFC uyarımı gibi katodal serebellum uyarımının, mental ve emosyonel sorunları iyileştirdiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (119, 122). Bu iki protokolü bir araya getiren çalışmamızda nöropsikometrik değerlendirmelerde görülen anlamlı sonuçların, eski bir literatür bilgisi olan anodal DLPFC uyarımı gibi, görece yeni bir protokol olan fronto-serebellar uyarımının serebro-serebellar ve serebello-talamo-kortikal bağlantılar üzerinden kognitif faaliyetleri iyileştirici etkisi olduğu düşünülmektedir.

Fronto-serebellar uyarım bilişsel faaliyetleri iyileştirmenin yanında uyku ve emosyonel sorunlar üzerinde de etkili olmaktadır (17,18). Yine protokolümüzün bir parçası olan anodal sol DLPFC uyarımının MS hastalarında motor fonksiyonlar, ağrı, yorgunluk gibi parametrelerdeki olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (13, 16). Çalışmamızda ise tüm bu durumları değerlendiren testlerde MS hastalarının tDCS uyarımı öncesi ve sonrası değerleri arasında kısmi iyileşme görülse de iyileşmede anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda bu alanlardaki limitli etkinin sebebinin hem serebellumun nöromuskuler bağlantılarının sıkı olması ve inhibisyon protokolü uygulanması, hem de MS'te radyolojik olarak çok çeşitli bölgelerde bulunabilen plakların lokalizasyonu olabileceği düşünülmüştür. İyileşme görülen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması ise çalışmadaki olgu sayısının azlığıyla açıklanabilir.

Stroop testi kompüterize edilerek inhibisyon kontrolünün ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla nörogörüntüleme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Modifiye Stroop testin davranışsal sonuçları, nötr ve uyumsuz uyaranlara cevap verilen reaksiyon süreleri ve bu reaksiyon sürelerinin enterferansı ile hata oranları üzerinden değerlendirilmiştir. MS alt gruplarıyla yapılan bir fMRG çalışmasında Stroop görevi sırasında tüm grupların sağlıklı kontrollere göre daha uzun reaksiyon süreleri olduğu, hata oranlarının daha fazla olduğu ve sağlıklı kontrollerden daha farklı kortikal bağlantılar kurulduğu gözlenmiştir (132). Sağlıklı kişilerde yapılan başka bir çalışmada ise sol DLPFC'e uygulanan anodal aktif ve sham tDCS öncesinde

ve sonrasında Stroop test yapılmıştır (135). Aktif tDCS grubunda reaksiyon süreleri anlamlı olarak artış göstermiştir. Çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak fronto-serebellar tDCS sonrası nötr ve uyumsuz uyaranlara verilen reaksiyon süreleri kısalmıştır. Nötr uyaranlardaki değişim ise anlamlı bulunmuştur. Enterferans durumu ve hata oranları da her iki durum için azalmış olup anlamlı fark oluşmamıştır. Bulgularımız tDCS uygulamasının MS hastalarında bozulmuş olan bilgi işleme hızı dahil kognitif performansı artırdığını göstermektedir.

Stroop test sırasında beynin hemodinamik değişikliklerini izlemek amacıyla yapılan fNIRS sonuçlarında, tDCS uygulama öncesi veriler Dobryakova (132) ve Parry'nin (73) fMRG çalışmalarıyla paraleldir. İlk çalışmada özellikle RRMS hasta grubunda sağ DLPFC aktivasyonunun baskılandığı ve sol prefrontal korteksin sağlıklı kontrollerden daha aktif olduğu görülmüştür. Yine sağ DLPFC'in, Stroop görevin "çelişki" durumunda rol alarak inhibisyon kontrolünü doğrudan etkileyen dorsal ACC (133) ve insula (134) ile bağlantılarının tamamen yok olduğu gösterilmiştir. Parry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Stroop görevi sırasında RRMS hastalarının sol medial frontal girus, sol superior frontal sulkus ve bilateral frontal girus aktivitelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Sağlıklı bireylerde ise sağ hemisferde inferior frontal korteks, bazal ganglia, dorsal ACC ve DLPFC bölgelerinde aktivasyon artışı gözlenmiştir (73, 74).

Literatürde görülen bu hemsiferik farklılıklarla uyumlu olarak çalışmamızda RRMS hastalarında tDCS öncesinde, nöronal aktivitenin bir göstergesi olan ΔHbO_2 genliğinin Stroop test sırasında sağ DLPFC kanallarında nötr ve uyumsuz durumda azaldığı, sol PFC'de ise OFC odaklı olmak üzere genel yaygın bir aktivasyon olduğu görülmüştür. Fronto-serebellar tDCS sonrası fNIRS verileri önceki durumla karşılaştırıldığında, uyumsuz duruma verilen ve Stroop görevde çelişki çözümü sonucu açığa çıkan yanıtın sağ DLPFC'te en büyük olduğu ve sol PFC'de önceki duruma göre azaldığı görülmüştür. Enterferans durumunda ise 20 kanaldan 14'ünde anlamlı olarak artış görülmüştür. Kanallar DLPFC, OFC ve medial

PFC olarak ayrıldığında da her üç bölgede tDCS sonrası artış anlamlı bulunmuştur. Hemodinamik aktivitenin kortikal alanlardaki haritalanmasını göstermek amacıyla yapılan GDM analizinde, enterferans durumunda görülen oksihemoglobin sinyal değişimi tedavi öncesinde sol DLPFC’de iken, tDCS uygulama sonrasında sağ DLPFC odaklı olmuş ve bu bölgede anlamlı olarak artış saptanmıştır.

MS’te plak oluşumu ve dolayısıyla nöronal hasar açığa çıkması sonrasında oluşan adaptif ve maladaptif bağlantılar sonucu, Stroop testi gibi kognitif yükü artıran bilişsel kontrol görevlerinin RRMS’li bireylerde sağlıklı kişilere göre anormal aktivasyon paternleri görüldüğü ortaya koyulmuştur (68, 73, 74, 132, 137). RRMS hastalarında fonksiyonel nöronal bağlantısallığın sağlıklı gruptan farklı olmasına rağmen davranışsal verilerin sağlıklı bireylerden daha düşük olmakla beraber diğer MS fenotiplerinin performansından iyi durumda olduğu da bahsi geçen çalışmalarda görülmektedir. Bu durum, RRMS’te azalmış aktivite bölgelerini ve zayıf bilişsel performansı kompanse etmek amacıyla diğer frontal bölgelerde aktivasyon artışı görülmesi ve bu aktive olan bölgeler arasında sağlıklı bireylerde bulunmayan bağlantılar oluşması olarak yorumlanmıştır (74, 132, 137). Sonuç olarak çalışmamızda tDCS uygulaması öncesi sol DLPFC odaklı aktivasyonun, RRMS hastalarında artmış olan sol DLPFC bağlantılılıkları nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bu aktivasyon artışı bilişsel performansı artırmaya olanak sağlamak amacıyla oluşan adaptif bir kompensatuar mekanizmayı düşündürmektedir.

tDCS uygulama öncesi ve sonrası durumda hemisferler arası hemodinamik yanıtlardaki değişim, anodal ve sham tDCS uygulaması sırasında ve sonrasında serebral perfüzyonu inceleyen bir çalışmanın sonuçlarıyla da ilişkilendirilebilir (136). Buna göre sadece anodal uyarım sırasında beyinde perfüzyon artışı gerçekleşmiş olup sol DLPFC’nin anodal uyarımıyla sağ DLPFC ile bağlantılılığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızın nörogörüntüleme sonuçları MS hastalarında azalmış olduğu gösterilen (65, 66) bilateral PFC bağlantılılığının fronto-serebellar tDCS aracılığıyla düzeltilerek, sol DLPFC uyarımı ile sağ DLPFC aktivasyonu sağlanabildiğini

göstermektedir. Aynı şekilde MS hastalarında baskılanan sağ DLPFC aktivasyonunun uyguladığımız tDCS protokolü çerçevesinde anlamlı şekilde artırılabilirdiği görülmüştür.

Parry ve arkadaşlarının çalışmasında MS grubu ve sağlıklı kontrollere Stroop göreviyle birlikte yapılan fMRG sonrasında rivastigmin tedavisi verilmiştir (73). Sonuçta MS hastalarında artan sol medial PFC aktivitesinin normaleştiği ve azalmış sağ DLPFC aktivitesinin anlamlı olarak iyileştirildiği görülmüştür. Rivastigmin bir tür kolinesteraz inhibitörü olup asetilkolin (Ach) mekanizmasını düzenleyerek neokortekste kortikal uyarılabilirliği ve anodal tDCS benzeri etkilerle LTP'yi artırmaktadır. RRMS'te medial PFC aktivitesinin fazlalığının, bozulmuş nöromodülatör etkinliğiyle sağ DLPFC aktivitesinin baskılanmasına bağlı bilişsel performansı koruma amaçlı adaptif bir plastisite mekanizmasının ürünü olduğu düşünülmüştür (73, 74, 141, 142). Parry'nin çalışmasında rivastigmin ve bizim çalışmamızda tDCS ile bu yolların değiştirilebildiği gösterildiğinden, hastalık durumunda değişime uğrayan sinaptik etkinliğin baskılanmış yolların maskelenmesi sonucu yeni kompensatuar bağlantıların oluşumuna aracılık ettiği hipotezi (139, 140) desteklenmiş olur. Sonuç olarak çalışmamızda sol DLPFC'e uygulanan anodal ve sağ serebelluma uygulanan katodal tDCS protokolü sonucunda rivastigminle yapılan kognitif iyileşme paterni elde edilmiştir. Fronto-serebellar tDCS uygulamasıyla aktivasyon paterninin hemisferler arası yer değiştirmesi, uygulamanın beyinde işlevsel plastisiteyi düzenleyici etkisini göstermektedir.

Çalışmamız, RRMS hastalarında tDCS uygulamasının yürütücü işlevler üzerindeki etkisini fNIRS ile araştıran ilk çalışmadır. Diğer nörogörüntüleme yöntemlerine göre uygulama koşulları daha esnek olan fNIRS ile fonksiyonel plastisiteye etki eden faktörlerin belirlenmesi, RRMS hastalık yükü ile nöropsikolojik sonuçlar arasındaki ilişkiyi anlamak için oldukça önemlidir. Ayrıca tDCS gibi zararsız ve masrafsız yöntemlerle hasta gruplarında iyileştirilmiş bilişsel fonksiyonların gösterilmesi, bu yöntemlerin bir tedavi olarak kullanılabilmesine zemin hazırlamaktadır. Sonuçlar, fronto-serebellar tDCS uygulamasının RRMS hasta grubunda yürütücü işlevlerin ve

kortikal bağlantıların düzeltilmesinde etkili olduğunu göstermektedir. tDCS ile multipl skleroz hastalarında anormal beyin aktivasyon örüntülerinin normale döndürülebileceğini ileri süren hipotezimiz bulgularımızla güçlenmiştir. Bununla beraber bulgularımızın desteklenmesi için randomize kontrol çalışmalarının yapılması ihtiyacı bulunmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklemdaki olgu sayısının düşük olmasıdır. 11 MS hastasıyla yapılan çalışmamızda sonuçların, MS'te çok farklı lokalizasyonlarda olabilen plakların yerleşimi açısından değerlendirilmemesi de limitasyonlardan biridir. Ayrıca çalışmanın başlangıç ve sonlanma tarihleri itibariyle mevsim geçişleri olmasının da hastaların fiziksel ve emosyonel durumlarına yansıtılabilecek etkilenmeler yapabileceği düşünülmektedir.

8.SONUÇ

Fronto-serebellar tDCS uygulaması sonrasında MS hastalarının bilişsel, emosyonel ve bazı nöromuskuler değişimlerinin değerlendirildiği bu çalışmada nöropsikometrik, davranışsal ve hemodinamik değişimlerde anlamlı fark bulunmuştur. Nöropsikometrik testler kapsamında tüm MS grubunda anlık ve uzun süreli görsel bellek, ileri sayı menzili, fonemik sözel akıcılık ve Stroop Test enterferans süresi iyileşmesinin anlamlı olduğu görülmüştür. fNIRS nörogörüntüleme ile yapılan değerlendirmede bilgisayar ortamında yapılan Stroop Test enterferansında kanal bazında 20 kanaldan 14'ünde anlamlı aktivasyon artışı görülmektedir. Bölgesel olarak bakıldığında Stroop Test sırasında tüm PFC bölgelerinde ΔHbO_2 anlamlı iyileşmiştir. Ayrıca MS hastalarında değişmiş olan kortikal bağlantıların tDCs uygulaması sonrasında sağlıklı bireylerinkine benzer paternde fonksiyonellik kazandığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda 10 seanslık 2mA. frontoserebellar tDCS uygulamasının MS hastalarında kronik özürlülük oluşturan özellikle yürütücü işlevlerin bozuklukları olmak üzere kognitif, emosyonel ve hastalığa bağlı semptomlar üzerinde iyileştirici etkisi olduğu, bu etkinin beyinde frontal hemodinamik yanıtta ortaya çıkan olumlu değişiklikler ile paralel seyrettiği gösterilmiştir.

9.KAYNAKLAR

- (1)Lublin, FD., & Reingold, SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*, 46(4), 907-911. (1996).
- (2)André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., et al. At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 369, 185-190. (2016).
- (3)Boggio, P. S., Bermanpohl, F., Vergara, AO., Muniz, AL., Nahas, FH., Leme, PB., et al.. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of affective disorders*, 101(1), 91-98. (2007).
- (4)Liu, A., Bryant, A., Jefferson, A., Friedman, D., Minhas, P., Barnard, S., et al. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 11-20. (2016).
- (5)Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement Disorders*, 31(5), 715-724. (2016).
- (6)Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, MJ., Sala-Llonch, R., Compta, Y., et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain stimulation*, 6(1), 16-24. (2013).
- (7)Kang, EK., Kim, DY., & Paik, NJ. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Journal of rehabilitation medicine*, 44(4), 346-350. (2012).

- (8)Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(2), 222-230. (2016).
- (9)Ko, MH., Han, SH., Park, SH., Seo, JH., & Kim, YH. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neuroscience letters*, 448(2), 171-174. (2008).
- (10)Làdavas, E., Giuliotti, S., Avenanti, A., Bertini, C., Lorenzini, E., Quinquino, C., & Serino, A. a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect. *Restorative neurology and neuroscience*, 33(5), 647-662. (2015).
- (11)Wolkenstein, L., & Plewnia, C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biological psychiatry*, 73(7), 646-651. (2013).
- (12)Ferrucci, R., Vergari, M., Cogiamanian, F., Bocci, T., Ciocca, M., Tomasini, E., ... & Priori, A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 34(1), 121-127. (2014).
- (13)Saiote, C., Goldschmidt, T., Timäus, C., Steenwijk, MD., Opitz, A., Antal, A., et al. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(3), 423-436. (2014).
- (14)Tecchio, F., Cancelli, A., Cottone, C., Zito, G., Pasqualetti, P., Ghazaryan, A, et al. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *Journal of neurology*, 261(8), 1552-1558. (2014).
- (15)Mori, F., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain*, 11(5), 436-442. (2010).

- (16) Ayache, S.S., Palm, U., Chalah, M.A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., et al. Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in neuroscience*, 10. (2016).
- (17) Minichino, A., Bersani, F.S., Spagnoli, F., Corrado, A., De Michele, F., Calò, W.K., et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report. *Behavioural neurology*. (2014).
- (18) Newstead, S., Young, H., Benton, D., Jiga-Boy, G., Sienz, M. L. A., Clement, R. M., & Boy, F. Acute and repetitive fronto-cerebellar tDCS stimulation improves mood in non-depressed participants. *Experimental brain research*, 1-15. (2017).
- (19) Yilmaz, N.H., Polat, B., & Hanoglu, L. Transcranial direct current stimulation in the treatment of essential tremor: an open-label study. *The neurologist*, 21(2), 28-29. (2016).
- (20) Compston, C., Coles, A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 372:1502-17. (2008)
- (21) Frohman, E.M., Racke, M.K., & Raine, C.S. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955. (2006).
- (22) Ciccarelli, O., Barkhof, F., Bodini, B., De Stefano, N., Golay, X., Nicolay, K., et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*, 13(8), 807-822. (2014).
- (23) Geurts, J.J., Bö, L., Pouwels, P.J., Castelijns, J.A., Polman, C.H., & Barkhof, F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *American Journal of Neuroradiology*, 26(3), 572-577. (2005).
- (24) Wu, G.F., & Alvarez, E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 29(2), 257-278. (2011).
- (25) Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 278-285. (1998).

- (26) Ferguson, B., Matyszak, MK., Esiri, MM., & Perry, VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain: a journal of neurology*, 120(3), 393-399. (1997).
- (27) Geurts, JJ., Pouwels, PJ., Uitdehaag, BM., Polman, CH., Barkhof, F., & Castelijns, JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*, 236(1), 254-260. (2005).
- (28) Gilmore, CP., Donaldson, I., Bö, L., Owens, T., Lowe, J., & Evangelou, N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(2), 182-187. (2009).
- (29) Heaton, RK., Nelson, LM., Thompson, DS., Burks, JS., & Franklin, GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 53(1), 103. (1985).
- (30) Rao, SM., Leo, GJ., Bernardin, L., & Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691. (1991).
- (31) Rahn, K., Slusher, B., & Kaplin, A. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. In *Cerebrum: the Dana forum on brain science* (Vol. 2012). Dana Foundation. (2012, November).
- (32) Schumacher, GA., Beebe, G., Kibler, RF., Kurland, LT., Kurtzke, JF., McDowell, F., et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(1), 552-568. (1965).
- (33) Poser, CM., Paty, DW., Scheinberg, L., McDonald, WI., Davis, FA., Ebers, GC., et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis:

- guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13(3), 227-231. (1983).
- (34) McDonald, WI., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, HP., Lublin, FD., et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121-127. (2001).
- (35) Polman, CH., Reingold, SC., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, JA., Filippi, M., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292-302. (2011).
- (36) Miyake, A., Friedman, NP., Emerson, MJ., Witzki, AH., Howerter, A., & Wager, TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100. (2000).
- (37) Welsh, MC. Developmental and clinical variations in executive functions. In: Molfese, DL. and Molfese, VJ. (Editors), *Developmental variations in learning: Applications to social, executive function, language, and reading skills* (pp. 139–185). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates. (2002).
- (38) Kuo, MF., & Nitsche, MA. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(3), 192-199. (2012).
- (39) Benton, AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6(1), 53-60. (1968).
- (40) Stuss, DT., & Alexander, MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3), 289-298. (2000).
- (41) Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., & Robbins, T. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, 125(3), 624-639. (2002).
- (42) Stuss, DT., Floden, D., Alexander, M. P., Levine, B., & Katz, D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes

- and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, 39(8), 771-786. (2001).
- (43) Alvarez, JA., & Emory, E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42. (2006).
- (44) Vendrell, P., Junqué, C., Pujol, J., Jurado, MA., Molet, J., & Grafman, J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, 33(3), 341-352. (1995).
- (45) Langenecker, SA., Nielson, KA., & Rao, SM. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage*, 21(1), 192-200. (2004).
- (46) Zysset, S., Schroeter, ML., Neumann, J., & von Cramon, DY. Stroop interference, hemodynamic response and aging: an event-related fMRI study. *Neurobiology of aging*, 28(6), 937-946. (2007).
- (47) Prakash, RS., Erickson, KI., Colcombe, SJ., Kim, JS., Voss, MW., & Kramer, AF. Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. *Brain and cognition*, 71(3), 328-335. (2009).
- (48) Milham, MP., Erickson, KI., Banich, MT., Kramer, AF., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, NJ. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and cognition*, 49(3), 277-296. (2002).
- (49) Troyer, AK., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, MP., & Stuss, D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal-and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36(6), 499-504. (1998).
- (50) Takeda, T., Kawakami, Y., Konno, M., Matsuda, Y., Nishino, M., Suzuki, Y., et al. PFC Blood Oxygenation Changes in Four Different Cognitive Tasks. In *Oxygen Transport to Tissue XXXIX* (pp. 199-204). Springer, Cham. (2017).
- (51) Braun, AR., Balkin, TJ., Wesenten, NJ., Carson, RE., Varga, M., Baldwin, P., et al.. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-

- wake cycle. An H2 (15) O PET study. *Brain: a journal of neurology*, 120(7), 1173-1197. (1997)
- (52) Nofzinger, EA., Price, JC., Meltzer, CC., Buysse, DJ., Villemagne, VL., Miewald, JM., et al. Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 98(2), 71-91. (2000).
- (53) Muzur, A., Pace-Schott, EF., & Hobson, JA. The prefrontal cortex in sleep. *Trends in cognitive sciences*, 6(11), 475-481. (2002).
- (54) Buchsbaum, MS., Hazlett, EA., Wu, J., & Bunney, WE. Positron emission tomography with deoxyglucose-F18 imaging of sleep. *Neuropsychopharmacology*, 25, S50-S56. (2001).
- (55) May, J., & Kline, P. Measuring the effects upon cognitive abilities of sleep loss during continuous operations. *British Journal of Psychology*, 78(4), 443-455. (1987).
- (56) Horne, JA. Sleep loss and “divergent” thinking ability. *Sleep*, 11(6), 528-536. (1988).
- (57) Wimmer, F., Hoffmann, RF., Bonato, RA., & Moffitt, AR. The effects of sleep deprivation on divergent thinking and attention processes. *Journal of sleep research*, 1(4), 223-230. (1992).
- (58) Bamer, AM., Johnson, KL., Amtmann, D., & Kraft, GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(8), 1127-1130. (2008).
- (59) Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., et al. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86(2), 124-128. (1992).
- (60) McIntosh-Michaelis, SA., Roberts, MH., Wilkinson, SM., Diamond, ID., McLellan, DL., Martin, JP., & Spackman, AJ. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 30(4), 333-348. (1991).

- (61) Cummings, J.L. Subcortical dementia. *Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. The British Journal of Psychiatry*, 149(6), 682-697. (1986).
- (62) Darvesh, S., & Freedman, M. Subcortical dementia: a neurobehavioral approach. *Brain and cognition*, 31(2), 230-249. (1996).
- (63) Rao, S.M., Leo, G.J., Haughton, V.M., Aubin-Faubert, P.S., & Bernardin, L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2), 161-161. (1989).
- (64) Benedict, R.H., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 63(9), 1301-1306. (2006).
- (65) Rocca, M.A., Valsasina, P., Absinta, M., Riccitelli, G., Rodegher, M.E., Misci, P., et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, 74(16), 1252-1259. (2010).
- (66) Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Corte, M. D., Bisecco, A., Docimo, R., et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, 17(4), 411-422. (2011).
- (67) Jimenez, J.J., Yang, R., Nathoo, N., Varshney, V.P., Golestani, A.M., Goodyear, B.G., et al. Detection of reduced interhemispheric cortical communication during task execution in multiple sclerosis patients using functional near-infrared spectroscopy. *Journal of biomedical optics*, 19(7), 076008-076008. (2014).
- (68) Tomassini, V., Matthews, P.M., Thompson, A.J., Fuglò, D., Geurts, J.J., Johansen-Berg, H., et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nature reviews neurology*, 8(11), 635-646. (2012).

- (69)Braver, TS., Cohen, JD., Nystrom, LE., Jonides, J., Smith, EE., & Noll, DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62. (1997).
- (70)McAllister, TW., Sparling, MB., Flashman, LA., Guerin, SJ., Mamourian, A. C., & Saykin, AJ. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage*, 14(5), 1004-1012. (2001).
- (71)Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125(6), 1275-1282. (2002).
- (72)Stojanovic-Radic, J., Wylie, G., Voelbel, G., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. Neuroimaging and cognition using functional near infrared spectroscopy (fNIRS) in multiple sclerosis. *Brain imaging and behavior*, 9(2), 302-311. (2015).
- (73)Parry, AM., Scott, RB., Palace, J., Smith, S., & Matthews, PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*, 126(12), 2750-2760. (2003).
- (74)Rocca, MA., Bonnet, MC., Meani, A., Valsasina, P., Colombo, B., Comi, G., & Filippi, M. Differential cerebellar functional interactions during an interference task across multiple sclerosis phenotypes. *Radiology*, 265(3), 864-873. (2012).
- (75)Peterson, BS., Skudlarski, P., Gatenby, JC., Zhang, H., Anderson, AW., & Gore, JC. An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological psychiatry*, 45(10), 1237-1258. (1999).
- (76)Yennu, A., Tian, F., Smith-Osborne, A., Gatchel, RJ., Woon, FL., & Liu, H. Prefrontal responses to Stroop tasks in subjects with post-traumatic stress disorder assessed by functional near infrared spectroscopy. *Scientific reports*, 6, 30157. (2016).

- (77)Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey, C., & Richards, A. Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-1576. (2002).
- (78)Macniven, JAB., Davis, C., Ho, MY., Bradshaw, CM., Szabadi, E., & Constantinescu, CS. Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning?. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 805-814. (2008).
- (79)Denney, DR., Lynch, SG., Parmenter, BA., & Horne, N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(7), 948-956. (2004).
- (80)Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(1), 77-82. (1995).
- (81)Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junqué, C., Bello, J., Martí-Vilalta, JL., & Capdevila, A. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *Neuroimage*, 13(1), 68-75. (2001).
- (82)Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, LD., Thompson, AJ., ... & Ron, MA. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain: a journal of neurology*, 120(1), 15-26. (1997).
- (83)Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing– remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 23(2), 282-289. (2016).
- (84)Krupp, LB. *The most common complaints: fatigue*. Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann — Elsevier Science. (2003).

- (85)Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, MG., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., & Pozzilli, C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta neurologica scandinavica*, 92(5), 353-355. (1995).
- (86)Tedeschi, G., Dinacci, D., Lavorgna, L., Prinster, A., Savettieri, G., Quattrone, A., ... & Bresciamorra, V. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *Journal of the neurological sciences*, 263(1), 15-19. (2007).
- (87)Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., ... & Rada, EW. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*, 48(6), 1566-1571. (1997).
- (88)Specogna, I., Casagrande, F., Lorusso, A., Catalan, M., Gorian, A., Zugna, L., et al. Functional MRI during the execution of a motor task in patients with multiple sclerosis and fatigue. *La radiologia medica*, 1-10. (2012).
- (89)Tartaglia, MC., Narayanan, S., & Arnold, DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *European journal of neurology*, 15(4), 413-419. (2008).
- (90)Yaldizli, Ö., Penner, IK., Frontzek, K., Naegelin, Y., Amann, M., Papadopoulou, A., et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(3), 356-364. (2014).
- (91)Rocca, MA., Parisi, L., Pagani, E., Copetti, M., Rodegher, M., Colombo, B., et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology*, 273(2), 511-520. (2014).
- (92)Filippi, M., Rocca, MA., Colombo, B., Falini, A., Codella, M., Scotti, G., & Comi, G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 15(3), 559-567. (2002).

- (93) O'Connor, AB., Schwid, SR., Herrmann, DN., Markman, JD., & Dworkin, RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain®*, 137(1), 96-111. (2008).
- (94) Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual review of neuroscience*, 32, 1-32. (2009).
- (95) Solaro, C., Trabucco, E., & Uccelli, MM. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(1), 320. (2013).
- (96) Ehde, DM., Osborne, TL., Hanley, MA., Jensen, MP., & Kraft, GH. The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 629-638. (2006).
- (97) Truini, A., Galeotti, F., La Cesa, S., Di Rezze, S., Biasiotta, A., Di Stefano, G., et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *PAIN®*, 153(10), 2048-2054. (2012).
- (98) Solaro, C., & Uccelli, MM. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nature Reviews Neurology*, 7(9), 519-527. (2011).
- (99) Woolf, CJ., & Mannion, RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The lancet*, 353(9168), 1959-1964. (1999)
- (100) Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079-1091. (2003).
- (101) Gobbi, C., Rocca, MA., Riccitelli, G., Pagani, E., Messina, R., Preziosa, P., et al. Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2), 192-201. (2014).
- (102) Chalah, MA., Riachi, N., Ahdab, R., Créange, A., Lefaucheur, JP., et al. Fatigue in multiple sclerosis: neural correlates and the role of

- non-invasive brain stimulation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, (2015).
- (103) Posner, MI., & Petersen, SE. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13(1), 25-42. (1990).
- (104) Nitsche, MA., & Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(3), 633-639. (2000).
- (105) Purpura, DP., McMurtry, JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 28, 166–185. (1965).
- (106) Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., & Hori, Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain research*, 684(2), 206-208. (1995).
- (107) Bennett, MR. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in neurobiology*, 60(2), 109-137. (2000).
- (108) Bastani, A., & Jaberzadeh, S. a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain stimulation*, 6(6), 932-937. (2013).
- (109) Yavari, F., Jamil, A., Samani, MM., Vidor, LP., & Nitsche, MA. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. (2017).
- (110) Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, WH., Gerloff, C., & Cohen, LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128(3), 490-499. (2005).
- (111) Sandrini, M., & Cohen, LG. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handbook of clinical neurology*, 116, 499.
- (112) Tortella, G., Casati, R., Aparicio, LV., Mantovani, A., Senço, N., D'Urso, G., et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World journal of psychiatry*, 5(1), 88. (2015).
- (113) Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C., & Cotelli, M. Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after

- non-invasive brain stimulation. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, (2013).
- (114) Brunoni, AR., & Vanderhasselt, MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and cognition*, 86, 1-9. (2014).
- (115) Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvoro, B., Giacomuzzi, M., et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of affective disorders*, 118(1), 215-219. (2009).
- (116) Weber, MJ., Messing, SB., Rao, H., Detre, JA., & Thompson-Schill, SL. Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: A tDCS-fMRI study. *Human brain mapping*, 35(8), 3673-3686. (2014).
- (117) Jesus, SN., & Goncalves, EM. P-1372-Modulation of the autonomic nervous system by transcranial direct current stimulation: preliminary results of a pilot study with relevance to resilience to stress science. *European Psychiatry*, 27, 1. (2012).
- (118) Chib, VS., Yun, K., Takahashi, H., & Shimojo, S. Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Translational psychiatry*, 3(6), e268. (2013).
- (119) Pope, PA. Modulating cognition using transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (96). (2015).
- (120) Tecchio, F., Cancelli, A., Cottone, C., Ferrucci, R., Vergari, M., Zito, G., et al. Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Frontiers in neurology*, 6. (2015).
- (121) Hulst, HE., Goldschmidt, T., Nitsche, MA., de Wit, SJ., van den Heuvel, OA., Barkhof, F., et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients

- with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2016. (2016).
- (122)Pope, PA., & Miall, RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain stimulation*, 5(2), 84-94. (2012).
- (123)Galea, JM., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(28), 9115-9122. (2009).
- (124)Öktem, Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 29(4): 196-206, (1992).
- (125)Stroop, JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643. (1935).
- (126)MacLeod, CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, 109(2), 163. (1991).
- (127)Jensen, AR. Scoring the Stroop test. *Acta Psychologica*, 24, 398-408. (1965).
- (128)Levin, HS., Hamsher, KDS., & Benton, AL. A short form of the test of facial recognition for clinical use. *The Journal of Psychology*, 91(2), 223-228. (1975).
- (129)Kurtzke, JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444. (1983).
- (130)Zysset, S., Müller, K., Lohmann, G., & von Cramon, DY. Color-word matching Stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*, 13(1), 29-36. (2001).
- (131)Jeon, SY., & Han, SJ. Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Annals of rehabilitation medicine*, 36(5), 585-595. (2012).
- (132)Dobryakova, E., Rocca, MA., Valsasina, P., Ghezzi, A., Colombo, B., Martinelli, V., et al. Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study. *Human brain mapping*, 37(6), 2293-2304. (2016).

- (133)Cohen, JD., Botvinick, M., & Carter, CS. Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control?. *Nature neuroscience*, 3(5), 421-423. (2000).
- (134)Dosenbach, NU., Fair, D. A., Cohen, AL., Schlaggar, BL., & Petersen, SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in cognitive sciences*, 12(3), 99-105. (2008).
- (135)Loftus, AM., Yalcin, O., Baughman, FD., Vanman, EJ., & Hagger, MS. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain and behavior*, 5(5). (2015).
- (136)Stagg, CJ., Lin, RL., Mezue, M., Segerdahl, A., Kong, Y., Xie, J., & Tracey, I. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(28), 11425-11431. (2013).
- (137)Bonnet, MC., Allard, M., Dilharreguy, B., Deloire, M., Petry, KG., & Brochet, B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(14), 1241-1248. (2010).
- (138)Kuo, MF., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, MA. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14442-14447. (2007).
- (139)Sanes, JN., Suner, S., Lando, JF., & Donoghue, JP. Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(6), 2003-2007. (1988).
- (140)Jacobs, KM., & Donoghue, JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251(4996), 944-948. (1991).

10.EKLER

EK-1

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad: Yaş: Aktif El: Tarih:/...../.....
Eğitim (yıl): Meslek: T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaç
Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğumuz semt neresidir
Şu an bulunduğumuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınca kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

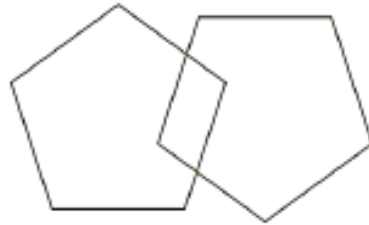
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elimizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan). ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ()



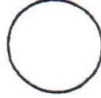
EK-2

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

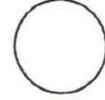
İleri Sayı Menzili



Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365

Geri Sayı Menzili



WMS R GÖRSEL MENZİL

Düz Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	26	84
3	275	816
4	3284	2615
5	53461	35172
6	172854	736148
7	8253416	4268375
8	75638742	16742853

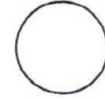
İleri Görsel Menzil



Ters Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	36	74
3	685	318
4	8416	5241
5	46852	81637
6	718362	381754
7	1527438	6743152

Geri Görsel Menzil



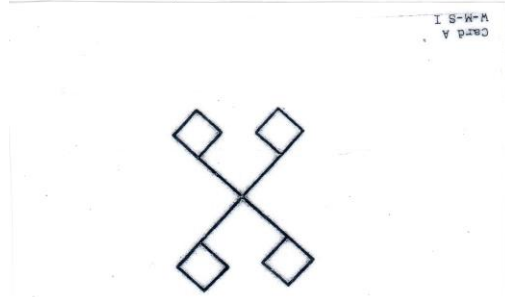
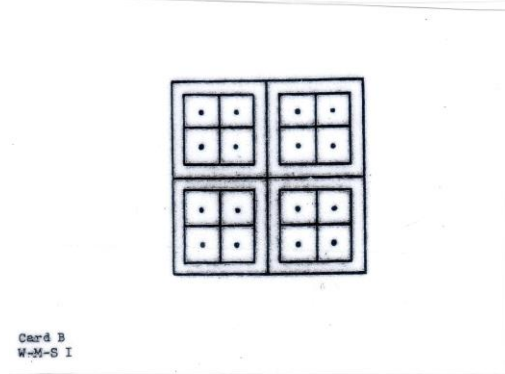
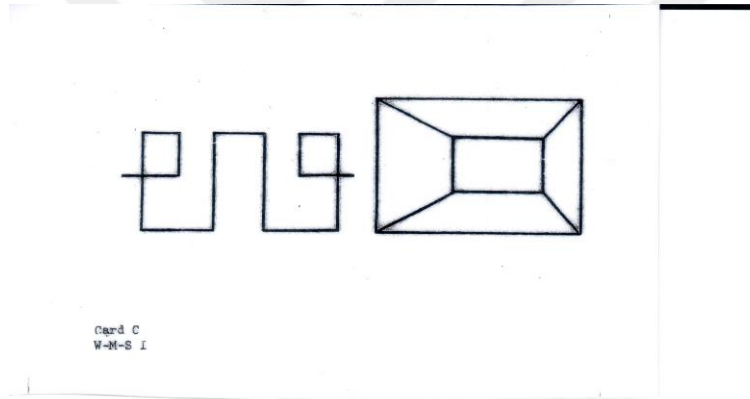
EK-3

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış. Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

Görsel Bellek Kartları



EK-4

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U S B																
T																

TOPLAM HATIRLAMA	
YANLIŞ TANIMA	

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (C LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kitap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çıngırak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U S B																
T																

TOPLAM HATIRLAMA :

EK-5

SÖZEL AKICILIK 1 / MEYVE-İSİM SAYMA

SÖZEL AKICILIK

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		10.	
2.		11.	
3.		12.	
4.		13.	
5.		14.	
6.		15.	
7.		16.	
8.		17.	
9.		18.	
PUAN: _____ Kategori Pers: _____ Meyve/İsim Pers: _____ Kategori Dışı: _____			

SÖZEL AKICILIK 2-3 /SEMANTİK VE FONEMİK AKICILIK

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 dakika				
16-30 dakika				
31-45 dakika				
46-60 dakika				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

EK-6

STROOP TESTİ

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİME OKUMA

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

EK-7

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

İsim: _____ Tarih: _____

Yaş: _____ Eğitim: _____ Cinsiyet: _____ El Tercih: _____

Puan Dönüştürme

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No
27	54	1
26	52	2
25	50	3
24	49	4
23	47	5
22	45	6
21	43	
20	41	
19	39	7
18	37	8
17	36	9
16	34	10
15	32	11
14	30	12
13	28	13
12	27	
11	25	

Kısa Form (KF)

Doğru Cevaplar

[5] _____	1	2	3	4	6
[1] _____	2	3	4	5	6
[2] _____	1	3	4	5	6
[3] _____	1	2	4	5	6
[6] _____	1	2	3	4	5
[2] _____	1	3	4	5	6
[2] _____ [3] _____ [6] _____	1	3	4		
[1] _____ [3] _____ [4] _____	2	5	6		
[2] _____ [4] _____ [6] _____	1	3	5		
[2] _____ [5] _____ [6] _____	1	3	4		
[1] _____ [4] _____ [6] _____	2	3	5		
[2] _____ [3] _____ [6] _____	1	4	5		
[1] _____ [3] _____ [5] _____	2	4	6		

Uzun Form (UF) için Geri Kalan İtemler

14	[1] _____ [3] _____ [5] _____	2	4	6
15	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1	5	6
16	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1	3	6
17	[1] _____ [4] _____ [6] _____	2	3	5
18	[3] _____ [4] _____ [6] _____	1	2	5
19	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1	5	6
20	[1] _____ [2] _____ [3] _____	4	5	6
21	[1] _____ [3] _____ [6] _____	2	3	4
22	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1	3	6

Puan Düzeltme		
Yaş	Eğitim	
	[6-11]	[12+]
16-54	0	0
54-64	3	1
64-74	4	2

KF Puanı _____ UF Puanı _____
Düzeltme _____ + _____

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: _____

Normal: 41-54	Sınırdaki: 39-40	Orta Boz.: 37-38	İleri Boz.: <37
Gözlemler:			

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı
Diyarbakır Nörolojisi Birimi

ÇİZGİLERİN YÖNÜHÜ BELİRLEME TESTİ

İ Soyadı : _____ Cinsiyet : K O E O
 Doğum Tarihi : _____ Yaş : _____
 Yürüm Durumu : _____
 İ Tercih : Sol Sağ Her Bisi
 İyemeli Çizgi Kullanıyor mu? Evet Hayır
 Kullanıyorsa : Başladığın Tarih : _____
 Derecesi : _____
 Uygulayıcının Adı Soyadı : _____
 Uygulama Tarihi : _____
 Uygulama Yeri : _____

ÖNEMLİ : Verilen her cevaba kaydedilmeye değer cevapları yanına işle. Çizgi kullanan denemelerin pozitif sonuçları yazılmayacaktır.

ALTIYIRMA MADDELERİ

A 1-6 B 4-8 C 4-10 D 7-8 E 2-4
 A* 6 B* 4-8 C* 4-10 D* 7-8 E* 2-4

TEST MADDELERİ

Puan		Puan	
1	8 - 10 00	16	10 - 11 00
2	5 - 6 00	17	7 - 8 00
3	9 - 7 00	18	1 - 4 00
4	1 - 2 00	19	1 - 9 00
5	2 - 11 00	20	2 - 9 00
6	1 - 7 00	21	9 - 11 00
7	1 - 10 00	22	6 - 10 00
8	1 - 7 00	23	3 - 11 00
9	7 - 9 00	24	8 - 9 00
10	1 - 3 00	25	3 - 8 00
11	5 - 11 00	26	7 - 10 00
12	4 - 5 00	27	3 - 4 00
13	7 - 8 00	28	3 - 10 00
14	2 - 6 00	29	5 - 8 00
15	3 - 5 00	30	8 - 11 00

Totol Puan

(Her yıl da kayan * Maddeler için) :

Her uygulama, bu uygulama ile ilgili olarak belirlenmişce yarım görülen maddeler :

EK-9

EDSS

0.0 =Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin tümünde 0 derece

0.5 =Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.0 =Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu

2.0 =Bir FS' de minimal özürlülük

2.5 =İki FS' de minimal özürlülük

3.0 =Bir FS de orta derecede özürlülük ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük hasta tamamen ambule

3.5 =Tam ambule hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. derece

4.0 =Yardımsız tam ambule hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) ve günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 =Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambule hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 =Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır.

5.5 =Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır.

6.0 =Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek gerekir.

6.5 =Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek gerekir.

7.0 =Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir.

7.5 =Birkaç adımdan fazlasını atamaz ve tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir.

8.0 =Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir.

8.5 =Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir.

9.0 =Yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir.

9.5 =Tamamen yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz

10.0 =MS' e bağlı ölüm.

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | |
|---|--|
| <p>1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p>2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmış gibi geliyor.</p> <p>3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişte yaptığım başarılarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p>4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.</p> <p>5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p>6 (0) Kendimden memnunsun.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p>7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p>8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p>9 (0) İçimden ağılamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağılamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p>10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.</p> <p>11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.</p> | <p>12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p>13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p>14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p>15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p>16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p>17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p>18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p>19 (0) Sağlıkla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlıkla ilgili kaygılarımdan çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.</p> <p>20 (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p>21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|---|--|

Toplam BECK-D skoru:.....

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruların cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yataktaki geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıncınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Ağrı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Ağrı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

<input type="checkbox"/>	Çok iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça kötü	<input type="checkbox"/>	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- 7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	1'den az	<input type="checkbox"/>	1 - 2 kez	<input type="checkbox"/>	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	1'den az	<input type="checkbox"/>	1 - 2 kez	<input type="checkbox"/>	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

<input type="checkbox"/>	Hiç problem oluşturmadı	<input type="checkbox"/>	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
<input type="checkbox"/>	Talimatı çok az bir problem oluşturdu	<input type="checkbox"/>	Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

<input type="checkbox"/>	Bir yatak partneri veya oda arkadaş yok	<input type="checkbox"/>	Partneri aynı odada fakat aynı yataktaki değil
<input type="checkbox"/>	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaş var	<input type="checkbox"/>	Partner aynı yataktaki
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığını sorun.

	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok	
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reynolds CL, Reynolds CF 3rd, Plank BL (1988) Psychol Med, 1989; 19(2):203-213



www.ftronline.com

**Skorlama yönergesine
ftronline.com 'dan
ulaşabilirsiniz.**

Teknik ve düzenleme: Dr. Onder Sallıoğlu 2018

Yorgunluk Şiddet Ölçeği The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Buğün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
3	Kolay yorulurum.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşamımı etkiler.	
	HİÇ KATILMIYORUM 0 1 2 3 4 5 6 7 KATILYORUM	<input type="text"/>

Krupp (18), Laibson (19), Huh-Huh (1), Swenberg AD (1980) Arch Neurol 1989;46(12):1205-1

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu



www.frontline.com

Skor (ham toplam/9): _____

Tararın ve İzlenim/Dr. İnder Şallıoğlu 2018

McGill – Melzack Ağrı Anketi

(The McGill Melzack Pain Questionnaire)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Klinik kategori (kardiyak, nörolojik gibi):	Tanısı:	Yapı:
Analjezik kullanıyorsanız: Tipt:	Dozu:	Testten ne kadar önce aldı: _____
Hastanın algı düzeyi (kognisyonu) <input type="checkbox"/> ₁ (düşük) <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ (yüksek)		

Bu ölçek; ağrınızla ilişkin bize daha fazla bilgi vermek üzere hazırlanmış olup dört bölümden oluşmuştur; (1) Ağrınızın yeri (2) Özelliği (3) Zamanla ilişkisi ve (4) şiddeti.

Şu anda ağrınızı nasıl hissettiğiniz önemlidir. Lütfen her bölümün başında bulunan açıklamaları izleyiniz.

I. Bölüm Ağrınız Nerede?

Lütfen aşağıdaki şekil üzerinde ağrınızı nerede / nerelerde hissettiğinizi işaretleyiniz. Eğer ağrınız derinde ise D harfi, yüzeyde ise Y harfini işaretlediğiniz yerin yan tarafına yazınız. Şayet hem derinde hem de yüzeyde ise DY harfini yazınız.



II. Bölüm: Ağrınızın Özelliği

Aşağıdaki kelimelerin bazılarını şu andaki ağrınıza tanımlamaktadır. Sadece ağrınıza en iyi tanımlayan kelimeleri dâire içine alınız. Uygun gelmeyenleri boş bırakınız. Her grupta uygun olan sadece bir kelime işaretleyiniz.

<input type="checkbox"/> İzir per eden <input type="checkbox"/> Tıneyen <input type="checkbox"/> Çarpın <input type="checkbox"/> Zovılayın <input type="checkbox"/> Vıtanın <input type="checkbox"/> Öbıven	<input type="checkbox"/> Dıkan dıkan <input type="checkbox"/> Bıyıcı, <input type="checkbox"/> Özelci, <input type="checkbox"/> Şıy saplıcı, <input type="checkbox"/> Şımpık çıkar gibi	<input type="checkbox"/> Çımdık gibi <input type="checkbox"/> Bıstıncı <input type="checkbox"/> Kırmızı <input type="checkbox"/> Kırmızı <input type="checkbox"/> Kırmızı gibi <input type="checkbox"/> Çarpıcı gibi	<input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Çıldırıcı, <input type="checkbox"/> Yaralayıcı, <input type="checkbox"/> Sıcak, <input type="checkbox"/> Ağır
<input type="checkbox"/> Yıyılan, <input type="checkbox"/> Dağdın, <input type="checkbox"/> İpe işleyen, <input type="checkbox"/> Ölen	<input type="checkbox"/> Hıssız, <input type="checkbox"/> Sıngın, <input type="checkbox"/> Tırpıleyen, <input type="checkbox"/> Kınkık	<input type="checkbox"/> Sıcak, <input type="checkbox"/> Yakıcı <input type="checkbox"/> Ağrılayıcı, <input type="checkbox"/> Dağlayıcı	<input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Kıvrık
<input type="checkbox"/> Çıktırıcı, <input type="checkbox"/> Sırtkırıcı, <input type="checkbox"/> Bırsıkıcı	<input type="checkbox"/> Sıllı eden, <input type="checkbox"/> Kıvrık eden	<input type="checkbox"/> Yırtıcı, <input type="checkbox"/> Tırtıcı	<input type="checkbox"/> Tırtıcı, <input type="checkbox"/> Bırsıkıcı
<input type="checkbox"/> Sıkı <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Sıkıyıcı, <input type="checkbox"/> Yırtıcı	<input type="checkbox"/> Cıvalandıcı, <input type="checkbox"/> Bırtıp eden <input type="checkbox"/> Zalim, <input type="checkbox"/> Ağrıcı, <input type="checkbox"/> Öldürücü	<input type="checkbox"/> Vınlı, <input type="checkbox"/> Bırsıkıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Bırtıp eden <input type="checkbox"/> Yırtıcı gibi	<input type="checkbox"/> Sırt eden, <input type="checkbox"/> Sıkıyıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Yırtıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı
<input type="checkbox"/> Kıvrık vınlı, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Değirli	<input type="checkbox"/> Çok keskin, <input type="checkbox"/> Kıvrık, <input type="checkbox"/> Yırtıcı gibi	<input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı, <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı	<input type="checkbox"/> Ağrıyıcı <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı <input type="checkbox"/> Ağrıyıcı

4. Bölüm: Ağrınızın Şiddeti

İnsanlar artan yoğunluğa göre ağrıları belirten beş kelimeyi birleştirir. Bunlar;

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Hafif	Rahatsız edici	Şiddetli	Çok şiddetli	Dayanılmaz

Aşağıdaki her soruyu yanıtlamak için sorunun yanındaki boşluğa, size en uygun rakama yazınız.

1. Şu andaki ağrınızı hangi kelime tanımlar? ...
2. Ağrınızın en kötü halini hangi kelime tanımlar? ...
3. Ağrınızın en az olduğu anda hangi kelime tanımlar? ...
4. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü diğ. ağrınızı hangi kelime tanımlar? ...
5. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü baş ağrısını hangi kelime tanımlar? ...
6. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü karn ağrısını hangi kelime tanımlar? ...

3. Bölüm: Zamanla Ağrınızın İlişkisi

Ağrınızı tanımlamak için hangi kelimeyi/kelimeleri kullanırsınız?

1	<input type="checkbox"/> Devamlı, sürekli, sabit	<input type="checkbox"/> Ritmik, periyodik, aralıklı	<input type="checkbox"/> Kısa, Anlık, Geçici
---	--	--	--

2. Neler ağrınızı rahatlatıyor?

3. Neler ağrınızı artırıyor?

Toplam Puan (0-112): _____

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____ Hasta # _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki gösterişten, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel
 Çok iyi
 İyi
 Orta (fena değil)
 Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
 Bir yıl öncesinden biraz iyi
 Hemen hemen aynı
 Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
 Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)1ki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığımız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmaktan güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
 Çok az
 Az
 Orta derecede
 Çok
 Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
 Biraz etkiledi
 Orta derecede etkiledi
 Epey etkiledi
 Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Bazen zaman	Bazen	Ara ara	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum:

11.ETİK KURUL ONAYI



E-İmzalıdır

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 10840098-604.01.01-E.11675
Konu : Etik Kurulu Kararı

18/05/2017

Sayın Ece Zeynep KARAKULAK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Multipl Skleroz Hastalarında Kronik Özürlülük Oluşturan Semptomlar Üzerinde Transkranyal Direk Akımın (tDCS) Etkilerinin Araştırılması" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 18.05.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağımızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 73842907XD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto: bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU


BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz Hastalarında Kronik Özürlülük Oluşturan Semptomlar Üzerinde Transkranyal Direk Akımın (tDCS) Etkilerinin Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ece Zeynep KARAKULAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	05.05.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	05.05.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 182	Tarih: 16/05/2017		
	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
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	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"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	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"/>	
Yrd. 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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	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"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ece Zeynep	Soyadı	Karakulak
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	1993
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No.	
E-mail	ece.karakulak.00@gmail.com	Tel.	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora	-	
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi / Sinirbilim	2018
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2016

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
-	-	-

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	YÖKDİL	TOEFL IBT	CAE	CPE
-	-	95	-	-	-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	78	78	68
Diğer			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
MS Office	İyi
SPSS	İyi

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

-