



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK DÖNEMDEKİ İSKEMİK İNMEYE BAĞLI
HEMİPLEJİK HASTALARDA REPETİTİF TRANSKRANİYAL
MANYETİK STİMÜLASYONUN BEYİNDEKİ
REORGANİZASYON SÜRECİNE ve ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

ENGİN ÇAKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NÖROLOJİK BİLİMLER - ELEKTRODİAGNOSTİK NÖROLOJİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülseren AKYÜZ

İSTANBUL - 2010



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK DÖNEMDEKİ İSKEMİK İNMEYE BAĞLI
HEMİPLEJİK HASTALARDA REPETİTİF TRANSKRANİYAL
MANYETİK STİMÜLASYONUN BEYİNDEKİ
REORGANİZASYON SÜRECİNE ve ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

ENGİN ÇAKAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NÖROLOJİK BİLİMLER - ELEKTRODİAGNOSTİK NÖROLOJİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülseren AKYÜZ

İSTANBUL - 2010

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans

Anabilim Dalı : Elektrodiagnostik Nöroloji

Tez Sahibi : Engin ÇAKAR

Tez Başlığı : “ Kronik dönemdeki iskemik inmeye bağlı hemiplejik hastalarda repetitif transkranyal manyetik stimülasyonun beyindeki reorganizasyon sürecine ve elektrofizyolojik parametrelere etkisi ”

Sınav Yeri : M.Ü.T.F FTR Anabilim Dalı

Sınav Tarihi :22/03/2010

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

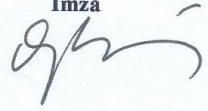
Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Gülseren AKYÜZ

Kurumu

M.Ü.T.F F.T.R A.D

İmza



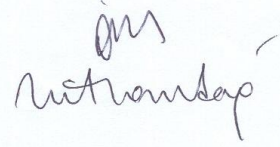
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,
Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Önder US

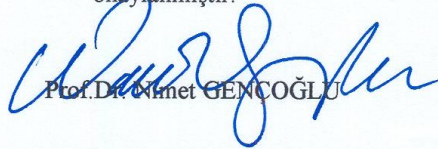
M.Ü.T.F Nöroloji A.D

Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ

M.Ü.T.F Nöroloji A.D



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 01/04/2010 tarih ve 62 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mehmet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

NOT: Tez onay belgesini (<http://saglik.marmara.edu.tr/>) adresinden bilgisayardan doldurulması gerekmektedir.

BEYAN

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

03.02.2010

Engin ÇAKAR

ÖNSÖZ

Elektrofizyoloji eğitimim süresince emekleri geçen değerli hocam, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e, yüksek lisans programı öğretim üyeleri Prof. Dr. Önder Us, Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ, Doç. Dr. O. Hakan Gündüz'e, değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. İlker Yağcı, Uzm. Dr. Evrim Karadağ-Saygı, Doç. Dr. Kayıhan Uluç, Uzm. Dr. Barış Isak, Uzm. Dr. Yılmaz Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Ece Boylu ve Yrd. Doç. Dr. Geysu Karlıkaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında fonksiyonel MRG çekimi ve analizi konusundaki desteklerini esirgemeyen GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyoloji Kliniği'nden Doç. Dr. Hakan Mutlu, Uzm. Dr. Onur Sıldıroğlu ve Uzm. Öğr. Dr. Aykut Aytekin'e, Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği'nden Doç. Dr. Cengizhan Öztürk ve doktora öğrencisi Onur Özyurt'a, hasta değerlendirmesi ve seçimi aşamasında desteklerini esirgemeyen Uzm. Öğr. Dr. Beyhan Eren ve Fzt. Hilmi Kılaç'a, istatistiksel analizde bilgi ve görüşlerini esirgemeyen İstatistikçi Özlem Köksal ve İstatistikçi Levent Bayman'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimime başlama konusunda beni cesaretlendiren emekli klinik şefi Prof. Dr. Hasan Dursun'a, eğitimim süresince desteklerini benden esirgemeyen klinik şefi Doç. Dr. Mehmet Zeki Kırılalp ile Doç. Dr. Umit Dinçer'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, beni yetiştiren anne ve babama; sabır ve özverisiyle desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim ve canımdan çok sevdiğim kızıma en içten sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

Yrd. Doç. Dr. Engin ÇAKAR

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İnme	5
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Risk faktörleri	6
2.1.3. Etyoloji	7
2.1.4. Anatomik özellikler	7
2.1.5. Klinik bulgular	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.7. Medikal tedavi	11
2.1.8. Rehabilitasyon	11
2.1.9. Beyinde reorganizasyon ve plastisite	13
2.2. Transkarinayal Manyetik Stimülasyon	14
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Temel prensipler	15
2.2.3. Koil (sarmal) tipleri	17
2.2.4. Ölçüm parametreleri	18
2.2.5. Diyagnostik ve prognostik kullanımı	20
2.2.6. Terapötik kullanım ve repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon	20
2.2.7. Emniyet	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
6. KAYNAKLAR	46
7. ÖZGEÇMİŞ	51

ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Willis poligonu

Şekil 2. Primer motor ve sensoryel korteksin arteriyel beslenmesi

Şekil 3. Transkranial manyetik uyarımın prensipleri

Şekil 4. Koillerin indüklediği elektrik alanları

Şekil 5. SMİZ hesaplanması için şematik açıklama

Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fMRG aktivasyon paternleri

RESİMLER

Resim 1. Günümüzde kullanılan TMS cihazına örnek

Resim 2. Koil tipleri

Resim 3. rTMS uygulaması

TABLolar

Tablo 1. Ashworth spastisite skalası

Tablo 2. Brunnstrom motor evreleri

Tablo 3. Çalışmaya dahil olma kriterleri

Tablo 4. Çalışma dışı kalma kriterleri

Tablo 5. Tüm hastaların başlangıçtaki etkilenmiş el klinik parametreleri

Tablo 6. Başlangıçtaki lezyonlu ve sağlam hemisfer elektrofizyolojik parametreleri

Tablo 7: Tüm hastaların başlangıçtaki lezyonlu hemisfer elektrofizyolojik parametreleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki

Tablo 8: Tüm hastaların başlangıçtaki sağlam hemisfer elektrofizyolojik parametreleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki

Tablo 9. Tanımlayıcı değişkenlerin gruplara göre dağılımı

Tablo 10. Grupların başlangıçtaki klinik ve elektrofizyolojik parametreleri

Tablo 11: Klinik parametrelerin tedaviye yanıt açısından grup içi zamansal değişimi

Tablo 12: Elektrofizyolojik parametrelerin tedaviye yanıt açısından grup içi zamansal değişimi

Tablo 13. Elektrofizyolojik parametrelerin klinik gelişim açısından prediktif değerleri

ÖZET

Bu çalışmada, kronik hemiplejik hastalarda transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile elde edilen motor uyandırılmış potansiyel (MUP) yanıtları ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler ve repetitif TMS (rTMS) uygulamasının beyindeki reorganizasyonel sürece, klinik ve elektrofizyolojik parametrelere etkileri ile elektrofizyolojik parametrelerin prognostik değerleri incelenmiştir. Değerlendirilen 148 hastadan uygun bulunan 23 hasta ile başlanmış ve 20 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Klinik değerlendirme Barthel indeksi, Brunnstrom evrelemesi, Ashworth skalası, Motricity indeksi, parmak vurum sayımı ve motor aktivite izlemi-28 ile, elektrofizyolojik değerlendirme MUP latansı, MUP amplitüdü, istirahat motor eşiği (iME) ve santral motor iletim zamanı (SMİZ) ile yapılmıştır. Tüm hastalar beyin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Hastalar gerçek ve taklit rTMS uygulanmak üzere randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Gerçek rTMS grubunda sağlam hemisfere parabolik koil ile 1 Hz frekansla, %90 iME şiddette 20 dakika (1200 atım) süre ile 5 gün rTMS uygulanmıştır. Başlangıç değerlendirmesinde motor ve fonksiyonel durum ile MUP latansı, iME, SMİZ arasında negatif, MUP amplitüdü arasında pozitif ilişki saptanırken spatiste ile MUP amplitüdü arasında negatif ilişkili bulunmuştur. Gerçek rTMS grubunda klinik ve elektrofizyolojik olarak daha belirgin gelişme olmuş ve bu gelişme kontrol grubuna kıyasla Brunnstrom üst ekstremit motor gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmiştir. Yine bu grupta spastistede anlamlı gerileme olmuştur. Prognostik açıdan spatiste için iME, motor gelişim için SMİZ değerli sonuçlar vermiştir. Sonuç olarak, TMS ile elde edilen elektrofizyolojik parametreler ile klinik durum ve gelişim arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ve bu parametreler kronik dönemde prognoz tayini ve izlemde umut verici bulunmuştur. Ayrıca, rTMS uygulamalarının inme rehabilitasyonunda giderek önem kazanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnme, motor uyandırılmış potansiyel, transkraniyal manyetik stimülasyon, nörorehabilitasyon

SUMMARY

The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on brain reorganization and electrophysiological parameters in chronic stroke

The objective of this study was to investigate the relationships between motor evoked potential (MEP) responses which were evoked by transcranial magnetic stimulation (TMS) and clinical parameters, and to investigate the effects of repetitive TMS (rTMS) on reorganization and on clinical and electrophysiological parameters, and to analyze prognostic value of electrophysiological parameters. 148 patients were assessed, 23 were recruited and 20 finished the trial. Brunnstrom motor staging, Ashworth scale, Motricity index, finger tapping, motor activity log-28, MEP latency, amplitude, resting motor threshold (rMT), central motor conduction time (CMCT) and functional magnetic resonans imaging were used for assessment and follow-up. The patients were randomized to two groups (real rTMS, sham rTMS) and rTMS was applied for five consecutive days (1 Hz, %90 rMT, 20 minute). Motor and functional status were negatively correlated with MEP latency, rMT, CMCT, and were positively correlated with MEP amplitude, and spasticity was negatively correlated with MEP amplitude at baseline evaluation. There were better clinical and electrophysiological improvements in rTMS group and it was statistically better than sham group in regard to Brunnstrom upper extremity stage. There was significant decrease in spasticity in real rTMS group. rMT for spasticity and CMCT for motor improvement were found as hopeful parameters for prognosis determination. In conclusion, TMS evoked electrophysiological parameters had significant correlation with clinical status and improvement, and they were suggestive parameters for prognosis determination and follow-up. Additionally, it was considered that rTMS applications will continue to attract the attentions as a novel therapeutic approach for stroke rehabilitation.

Keywords: stroke, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation, neurorehabilitation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde inme ve buna bağlı gelişen hemipleji ileri yaşta önemli özürlülük sebeplerinden biridir. İnme hastalarının yaklaşık %70'i 65 yaş üstü bireylerden oluşmaktadır (1). Ülkemizde 65 yaş üstü nüfus 2009 yılı verilerine göre 5 milyondan fazladır ve zamanla daha da artması beklenmektedir (<http://report.tuik.gov.tr>, Erişim tarihi: 22 Şubat 2010). İnmede tedavi, akut tıbbi müdahale ve kapsamlı bir rehabilitasyon programını içermektedir. Rehabilitasyon uygulamaları sayesinde birçok hasta topluma ve normal aile yaşantısına yeniden kazandırılabilir. Bununla birlikte çeşitli seviyelerde özürlü kalma durumu da sık karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle inme ve buna bağlı özürlülük ile mücadele bilimsel arayışların çok yoğun bir şekilde sürdüğü güncel bir konudur.

İnme sonrası, uygun rehabilitasyon yaklaşımlarının ve hedeflerinin objektif olarak belirlenebilmesi için prognozun öngörülebilmesi ve objektif takip kriterlerinin oluşturulabilmesi her zaman ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla çeşitli klinik ve elektrofizyolojik parametreler incelenmiştir. Bu noktada transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile elde edilen motor uyandırılmış potansiyeller son yıllarda üzerinde çok sık durulan parametrelerdendir (2). Ancak, hala tartışmalı sonuçlar mevcuttur ve özellikle kronik dönemdeki hastalar ile ilgili veriler oldukça yetersizdir.

Günümüzde klasik nörorehabilitatif yaklaşımlara ek olarak, derin beyin stimülasyonu ile reorganizasyonel sürecin uyarılması ve yönlendirilmesi dikkat çekici bir yöntem olarak literatürde yer bulmaktadır. Bu noktada, repetitif TMS (rTMS), non-invaziv, ağrısız ve yan etki potansiyelinin düşük olması ile dikkat çekmektedir. Beyindeki adaptif plastik değişiklikleri başarılı bir şekilde düzenlemesi nedeni ile umut vaat etmektedir. Fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, SPECT gibi) bu sürecin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak, standartların belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (3-5).

Bu çalışmada temel olarak iki konu araştırılmıştır. İlk olarak, iskemik inmeye bağlı kronik hemiplejik hastalarda klinik ve elektrofizyolojik parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. İkincil olarak, rTMS'nin reorganizasyonel sürece etkileri ile terapötik etkileri, klinik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak araştırılmış ve elektrofizyolojik parametrelerin prognostik değerleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme

İnme, yeryüzündeki birçok ülkede ölüm sebeplerinde kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alırken, erişkin özürllülüğünün en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. İnme genellikle uzamış özürllülüğe sebep olur. İnme sonrası hayatta kalanların önemli bir bölümü sıklıkla önceki aktif iş, aile ve toplumsal yaşamlarına dönmekte güçlükler yaşarlar. Bu nedenle, inme bireylere ve toplumlara ekonomik, sosyal ve psikolojik ağır yükler getirir (1).

Beyin, vücuttaki tüm diğer organlar gibi enerjiye ihtiyaç duyar. Bu enerjiyi kan yolu ile taşınan şeker ve oksijenden sağlar. Bu enerji akışında bir aksama olduğunda beyin fonksiyonlarında bozulma olur (6). İnme, çoğunlukla vasküler nedenlere bağlı, fokal veya global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi, bu bulguların 24 saatten daha uzun sürmesi ve tam iyilik halinden sekel gelişmesine kadar farklı klinik tabloların görülebildiği veya ölümün gerçekleştiği klinik bir sendromdur (7, 8).

2.1.1 Epidemiyoloji

İnme, önemli bir morbidite, mortalite ve özürllülük sebebi olan, özellikle 65 yaş üstü insanları etkileyen önemli bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %28'ini 65 yaş altı insanlar oluşturur. ABD'de inmenin yıllık insidansı 500.000'i yeni olgu ve 200.000'i rekürren olgu olmak üzere yaklaşık 700.000 olarak tahmin edilmektedir. İnsidansı erkeklerde kadınlardan %19 daha yüksektir. Epidemiyolojik çalışmalarda inmeden sonraki ilk 28 günde olguların %12-47'sinde ölüm bildirilmiştir (9). Gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerin %10-12'sinden inme sorumlu bulunmuştur (10).

Son yıllarda, hipertansiyon tarama ve tedavisindeki ilerlemeler, diyet ve sigara kullanımının azalmasına bağlı olarak hastalığın insidansında azalma bildirilmektedir (11). Teşhis ve tedavideki ilerlemeyle paralel olarak akut ve kronik dönemde inmeye bağlı ölümlerde önemli bir azalma bildirilmektedir (12).

Ülkemizde nüfus yaklaşık 70 milyondur ve bunun yaklaşık 5 milyonu 65 yaş üzerinde insanlardan oluşmaktadır. Beklenen ortalama yaşam yaklaşık 70 yıla ulaşmıştır (<http://report.tuik.gov.tr>, Erişim tarihi: 22 Şubat 2010). Bu açıdan bakıldığında 65 yaş üstü popülasyonun sayısının daha da artması beklenmektedir. Ülkemizde T.C. sağlık Bakanlığı tarafından yapılmış “Türkiye hastalık yükü çalışması 2004” isimli araştırmada ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında serebrovasküler hastalıklar %15 ile ikinci sırada bildirilmiştir (13). Görülmektedir ki, inme ülkemizde de büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, ülkemize ait inmeye özgün insidans ve prevalans ile ilgili net veriler mevcut değildir.

2.1.2. Risk faktörleri

İnme nedeni ile oluşmuş nörolojik sekelleri tamamen geriye döndürebilen kanıtlanmış bir medikal tedavi henüz yoktur. Bu nedenle inme risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlarla etkin bir şekilde mücadele edilmesi son derece önemlidir. İnme risk faktörleri değiştirebilen ve değiştirilemeyen faktörler olarak başlıca iki grupta incelenmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü değiştirilemeyen faktörlerdir. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, sigara içme alışkanlığı, hiperlipidemi, eritrositoz, yüksek fibrinojen düzeyleri gibi faktörler de değiştirilebilen veya kontrol altına alınabilen faktörlerdir (14).

İnme için risk faktörleri incelenirken üzerinde durulması gereken diğer bir konuda geçici iskemik ataktır (transient iskemik atak, TİA). Klasik olarak, kısa süreli, serebral infarkt olmaksızın, ani başlangıçlı, birkaç saniye veya birkaç dakika süren ve genellikle 24 saat içinde tüm belirtilerin hiçbir nörolojik kayba neden olmaksızın kaybolduğu şeklindeki TİA tanımlaması son yıllarda tartışılmaya başlanmıştır. TİA’ların çoğunluğu sadece birkaç dakika sürmektedir ve büyük bir kısmı 1 saatten kısa sürelidir. Modern görüntüleme tekniklerinin yardımı ile son yıllarda 1 saatten uzun süren iskemilerin genellikle beyinde infarkta neden olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle, önerilen yeni tanımlamaya göre TİA; akut infarkta dair kanıtın bulunmadığı, klinik semptomların tipik olarak 1 saatten kısa sürdüğü, fokal beyin veya retina iskemisine bağlı kısa nörolojik disfonksiyon atağıdır (16). TİA geçiren hastaların %30’unda 5 yıl içinde fonksiyonel olarak önemli sonuçlara

sebepler olan inme gelişir (14). Bu nedenle altta yatan sebepler ivedilikle araştırılmalı, tedbirler alınmalı ve gerekli tedaviye başlanmalıdır.

2.1.3. Etiyoloji

Vücuttaki toplam kan miktarının %18'i, vücut ağırlığının yalnızca %2'sini oluşturan beyin besler. Akciğerlere alınan toplam oksijenin %20'si beyin tarafından kullanılır. Beynin normal çalışabilmesi için oksijen sürekli olarak ulaştırılmalı ve belli bir düzeyde tutulmalıdır. Eğer beyne oksijen ulaşımı durursa yaklaşık 15 saniyenin altında bir sürede şuur kaybolur ve 5 dakikanın üzerinde geriye dönüşsüz hasar meydana gelmeye başlar. İnme, beyin vasküler yapısında tıkanıklık, ya da beyin içi kanama sonrası meydana gelir (17). İskemik ve hemorajik olmak üzere başlıca iki ana grupta sınıflandırılır. Tüm inmelerin yaklaşık %85'i iskemik, %15'i de hemorajik kökenli olgulardan oluşmaktadır. İskemik inme de başlıca trombotik ve embolik olmak üzere iki başlık altında incelenir. Hemorajik inmelerde hipertansif intraserebral hemorajiler, anevrizmal kanamalar, arterio-venöz malformasyon kanamaları, subaraknoid kanamalar, travmalar, hemorajik bozukluklar ve amiloid anjiyopati etyolojik nedenleri oluşturur (8, 14).

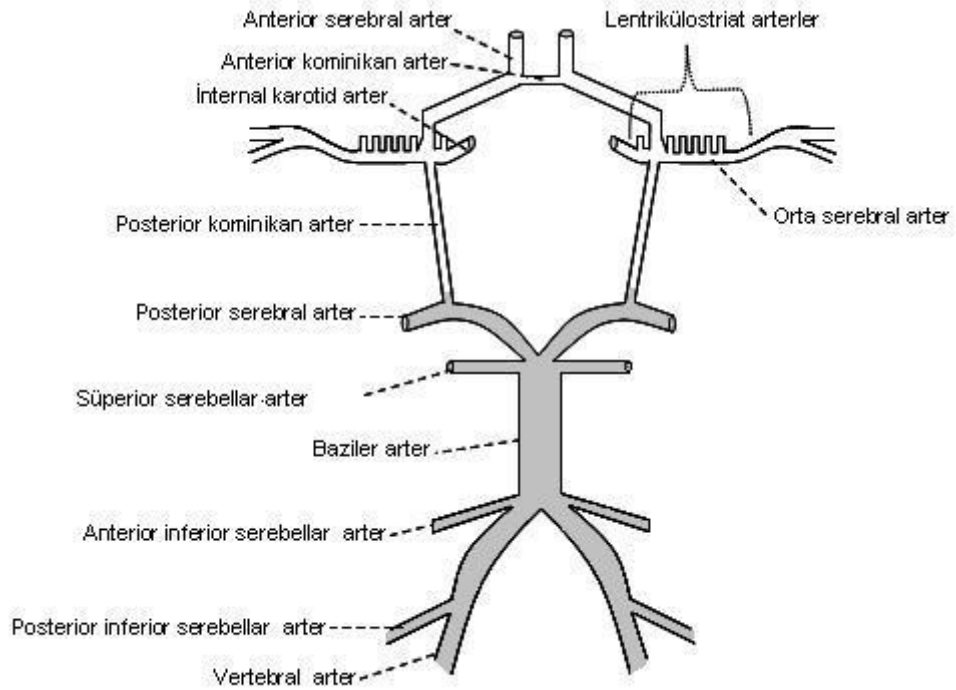
2.1.4. Anatomik özellikler

Beynin kanlanması iki arter sistemi ile olmaktadır. Beyine giden kanın yaklaşık % 70'ini karotid sistemi, %30'unu vertebrobasiler sistem sağlamaktadır (18). Karotid sistemini oluşturan her iki internal karotid arter, karotid kanaldan kafatasının içine girdikten sonra gövdesinden oftalmik arter, posterior serebral artere bağlanmasını sağlayan posterior komünikan arter ve anterior koroidal arter dallarını verir. Daha sonra 2 ana dala ayrılır; daha büyük olan orta serebral arter ve daha küçük olan anterior serebral arterlerdir. Anterior serebral arterler optik kiazmanın superior kısmında birbirine yaklaşarak devam ederken aralarında bir bağlantı arteri vardır, bu arter her iki karşı hemisfer dolaşımını birbirine bağlayan anterior komünikan arterdir (17).

Vertebrobasiler sistemi oluşturan her iki vertebral arter, foramen magnumdan girerek kafa tabanına ulaştığında birleşir ve baziler arter adı verilen tek bir artere dönüşürler. Daha sonra beyin sapı ve ponsun anteriorunda ilerleyen baziler arter,

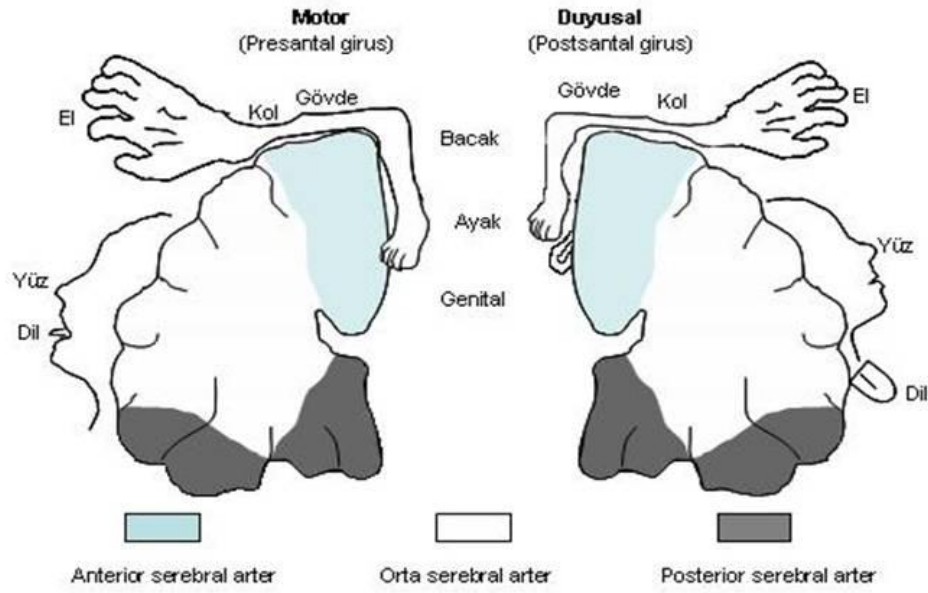
interpedinküler sisternada iki ana dala ayrılarak sonlanır ve sağ-sol posterior serebral arterleri oluşturur. Hem vertebral arter, hem de onların devamı olan baziler arterden birçok çift besleyici dal çıkar. Bunlar posterior inferior serebellar arter, anterior inferior serebellar arter, süperior serebellar arter çiftleri ile çok sayıda pontin ve internal auditör arterdir. Baziler arterin küçük penetran arterleri de ilave arterler olup beyin sapı gibi hayati merkezleri besler (17).

Ön taraftan her iki karotid arter ve arkadan da baziler arterin oluşturduğu ve 1 anterior, 2 posterior komminikan arter ile birbirine bağlı yapıya Willis poligonu adı verilir (Şekil 1) (17).



Şekil 1- Willis poligonu.

Beyinde her bir ana arter belli bölgeleri sınır bölgesi diye adlandırılan yere kadar besler ki bu damarın sonlandığı yerdir ve buradan sonrası başka bir damara ait besleme bölgesidir (Şekil 2). Eğer bir besleyici arter ani bir şekilde tıkanırsa, genellikle sulama bölgesinde geriye dönüşümsüz hasar meydana gelir. Arterlerin sulama alanlarının bilinmesi hangi arterde lezyon olursa nerelerin etkilenebileceği ve ne gibi sonuçları olabileceğini anlamada oldukça faydalı olacaktır (17).



Şekil 2. Primer motor ve sensoryel korteksin arteriyel beslenmesi (koronal kesit).

2.1.5. Klinik Bulgular

İnmede görülen klinik durumlar beynin etkilenen bölgesine ve lezyonun büyüklüğüne göre çok çeşitli olabilmektedir. İnmede en sık bulgu motor fonksiyon bozukluklarıdır. Bu nedenle, literatürde de sıklıkla “inme” ve en sık motor bozukluğu ifade eden “hemipleji” terimleri birbirilerinin yerine kullanılmaktadır. Motor bozuklukların değerlendirilmesi, tonus, güç, koordinasyon ve denge muayenelerini içermelidir (14).

Tonus bozuklukları sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Spastisite en sık görülen tonus bozukluğudur. Spastisite, kaslarda pasif germeye karşı verilen hıza bağlı yanıttır. Tonik germe reflekslerinde hıza bağlı artış olarak tanımlanabilen motor bir bozukluktur. Üst motor lezyonlarından sonra gelişir. Şiddetli olduğunda eklem hareket açıklıklarında azalma, ağrı, kontraktür, postür bozuklukları, mobilitede azalma ve hijyen problemlerine sebep olabilir. İnmede, hem tonik hem de fazik reflekslerde artış görülür. Üst motor nöron kontrolünün kaybı, alfa ve gama motor nöron aktivitesinde disinhibisyon ile klas 1a ve 2 kas içiği affrentlerine karşı artmış sensitivite ile sonuçlanır. Sonuç olarak, monosinaptik ve multisinaptik spinal refleksler hiperaktif olur. İstemli hareketin geri kazanımı ile çoğunlukla geriler, fakat sıklıkla tam olarak ortadan kalkmaz (11). Spastisitenin değerlendirilmesinde yaygın

olarak “Ashworth skalası” ve “modifiye Ashworth skalası” kullanılmaktadır (Tablo 1) (19, 20).

Tablo 1. Ashworth spastisite skalası

Ashworth Skalası	
Skor	Tanım
0	Kas tonusunda artış yok
1	Kas tonusunda hafif artış, yakalama ve bırakma şeklinde ortaya çıkar
2	Eklem hareket açıklığının büyük kısmında belirgin kas tonusu artışı var, ancak eklemler kolaylıkla hareket ettirilebilir
3	Kas tonusunda çok belirgin bir artış var, pasif eklem hareket açıklığı zorlukla sağlanır
4	Eklemler fleksiyon veya ekstansiyonda rijittir.

İnmede, motor değerlendirme için yaygın olarak, Brunnstrom tarafından geliştirilmiş olan, iyileşme düzeyine göre yapılan evreleme kullanılmaktadır (Tablo 2) (14).

Tablo 2. Brunnstrom motor evreleri

Evre 1	Ekstremitede hiç hareket yoktur
Evre 2	Spastisite ortaya çıkar, zayıf temel fleksör ve ekstansör sinerjiler vardır
Evre 3	Spastisite belirgindir; hasta istemli olarak ekstremitelerini hareket ettirir, fakat hareketler sinerji paternleri dahilindedir
Evre 4	Hasta kaslarını fleksör ve ekstansör paternlerini dışında selektif olarak hareket ettirir
Evre 5	Spastisite azalır; çoğu ekstremita hareketleri istemlidir ve sinerjilerden bağımsızdır
Evre 6	İzole hareketler düzgün, iyi bir koordinasyon ile safhalar halinde yapılır

İnmeye bağlı duyuşsal bozukluklar genellikle aynı dağılımı gösteren motor bozukluklara eşlik eder. Klinik değerlendirme ağrı, sıcaklık, dokunma, eklem pozisyonu ve vibrasyon testlerini içerir (14).

2.1.6. Tanı

Dikkatli bir klinik değerlendirme ve uygun tanısal tetkiklerin kullanımı ile günümüzde inme tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Patolojik tanı için en kısa zamanda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), anjiyografi tetkiklerine başvurulmalıdır. BT akut hemorajide bulgu verirken serebral infarktta ilk 1-2 günde negatiftir. MRG ile infarkt ilk saatlerde görülebilir. Özellikle laküner infarkların saptanmasında daha hassastır. Manyetik rezonans anjiyografi, serebrovasküler anatomi ve patolojinin gösterilmesinde oldukça değerlidir ve konvansiyonel anjiyografinin risklerini taşımaz (14).

2.1.7. Medikal tedavi

İnmede, akut safhada havayolunun açık tutulması, glisemi kontrolü gibi genel tedbirler alındıktan sonra spesifik tedaviyi belirlemede etyolojinin aydınlatılması önemlidir.

Aterosklerotik - trombotik ve embolik inmelerde, akut dönemde intravenöz heparin, oral varfarin, boyun damarlarının girişimsel veya trombolitik revaskülarizasyonu, doku plazminojen aktivatörleri uygun olgularda kullanılabilen tedavi seçeneklerini oluştururlar. Uzun dönem tedavilerinde antikoagülan ve antiagregan ajanlar kullanılabilir. Hemorajik kökenli inmelerde, etyolojiye göre cerrahi, endovasküler girişimler ve gamma ya da proton radyasyon tedavisi uygun olgularda kullanılabilen tedavi seçeneklerini oluştur (21).

2.1.8. Rehabilitasyon

İnme rehabilitasyonu, kişinin maksimum fiziksel, psikolojik, sosyal, mesleki potansiyele ulaşabilmesini hedefler. Bunun için akut medikal ve rehabilitatif yaklaşımların kombine ve koordineli kullanımı gerekir. Erken dönemde her ne kadar medikal tedavi esas odak nokta olsa da, temel de koruyucu yaklaşımlar olarak rehabilitatif uygulamalar da devreye girer. Paralizili, letarjik, üriner inkontinansı olan bir hasta bası yarası gelişimine çok yatkındır. Bu hastalarda cilt sağlığını ve bütünlüğünü korumak için uygun tedbirler alınmalıdır. Hastaya uygun pozisyon verilmesi, genital bölge bakımı, düzenli cilt temizliği ve günlük kontrolü, çeşitli

pozisyonlama yastıkları veya ortezlerinin kullanımı gibi tedbirler alınmalıdır. Disfaji ve buna bağılı gelişebilecek aspirasyon ve pnömoni sık görülen bir tablodur. Aspirasyon öksürükle kendini gösterebilir. Fakat hastaların önmeli bir kısmında öksürük olmaksızın sessiz aspirasyon olabilir (22). Bu nedenle akut dönemde letarjik olan hastalar oral olarak beslenmemelidir. Bilinci açık hastalarda da yatak başında yutma değerlendirmesi yapılmalı ve gerekirse videofloroskopik inceleme yapılmalıdır. Hastalarda sıklıkla mesane fonksiyon bozuklukları olur. Bu nedenle erken dönemde daimi kateter kullanılabilir. Ancak, bu durum artmış enfeksiyon riskine sebep olur ve mümkün olduğunca erken dönemde daimi kateter kullanımı bırakılmalıdır. Gerekirse aralıklı kateterizasyon yapılabilir. Erken mobilizasyonun, derin ven trombozu, gastroözefageal reflü, aspirasyon pnömonisi, kontraktür, cilt problemleri, ortostatik hipotansiyon oluşumunu engelleyerek daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağladığı düşünülmektedir. Mobilizasyon erken dönemde pasif eklem hareketleri ve yardımlı aktiviteleri içerse de hastanın durumu stabilleştikçe aktif mobilizasyona geçilmelidir (14; 23).

Hasta medikal ve nörolojik olarak stabil hale gelir gelmez kapsamlı rehabilitasyon programına başlanmak üzere bir rehabilitasyon kliniğine nakledilmelidir. Kapsamlı rehabilitasyon programına başlanabilmesi için hastanın nörolojik durumunun stabil olması, sebat eden nörolojik defisitinin olması, kognitif fonksiyonların öğrenmeye yeterli düzeyde olması, terapiye katılımını sağlayacak kadar iletişim kurabilmesi, aktif programı tolere edebilecek fiziksel kabiliyeti olması gerekir. Bunlara ek olarak, mobilite, kendine bakım aktiviteleri, iletişim, mesane ve barsak kontrolü ile yutma fonksiyonlarından en az ikisini etkileyen dizabilite olması da kapsamlı rehabilitasyon programına dahil etmek için gerekli kriterlerdendir (14). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından hastanın medikal durumu ile eşlik eden sorunları değerlendirilir ve rehabilitasyon programı planlanır. Rehabilitasyon ekibi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanının liderliğinde, rehabilitasyon hemşiresi, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti, konuşma terapisti, fizik tedavi teknikeri, psikolog, sosyal hizmet uzmanının bulunduğu geniş bir gruptan oluşur. Gerekğinde diğer disiplinlerden de konsültasyon alınır. Hasta ve aile eğitimi, çevresel düzenlemeler rehabilitasyon programının kaçınılmaz öğeleridir.

2.1.9. Beyinde Reorganizasyon ve Plastisite

Nöroplastisite, santral sinir sisteminin değişen koşullara (çevresel faktörler, hastalık ve hasar gibi) uyum sağlamak üzere tekrar organize olabilme ve yeniden şekillenebilme yeteneğidir. Bu özellik beyin hasarı sonrası fonksiyonların yeniden kazanılmasında çok büyük önem taşımaktadır. Uzun yıllar boyunca nöroplastisitenin sadece genç bireylere özgü olduğu kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda ileri görüntüleme teknikleri ile non-invaziv beyin stimülasyon yöntemlerinin (fonksiyonel MRG, pozitron emisyon tomografi, transkraniyal manyetik stimülasyon gibi) kullanıldığı bilimsel çalışmalar göstermiştir ki, yetişkin insan beyni de adaptif plastisite yetisine sahiptir. Nöral sistem, aktivite ve davranışlardan edindiği deneyim ile yaşam boyunca sürekli yeniden şekillenir. Örneğin, görme özürlülerde kabartma (Braille) alfabesini okumada kullanılan parmağın sensoriomotor kortikal temsiliinin genişlediği ve bunun okuma aktivitesinin miktarı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunun tam tersi de olasıdır. Ampütasyon veya immobilizasyon sonrası belirli bir aktivitenin engellenmesi sonucu kortikal temsilde değişiklikler olur. Örnek olarak, 4-6 hafta süreyle tek taraflı ayak bileği immobilizasyonu sonrası, inaktif ayağın kortikal motor temsiliinde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Görülmektedir ki, nöral sistem doğal olarak birçok faktöre karşı esnektir ve adaptasyon yetisine sahiptir (11, 24).

Günümüzde, inme sonrası da insan beyinde, serebral kortekste fonksiyonel ve yapısal olarak dinamik bir süreç yaşandığı ve nöral reorganizasyon olduğu ispatlanmıştır. İnsanlarda inme sonrası sağlam kalmış çevre doku nörolojik iyileşmede önemli rol oynar. Transkraniyal manyetik stimülasyon kullanılarak inme sonrası beyinde hasarlı bölge çevresinde uyarılabilirliğin ve etkilenmiş kasların kortikal temsiliyetinin azaldığı gösterilmiştir. Birkaç haftalık rehabilitasyon sonrası yapılan haritalamada ise bu kasların motor temsiliinin başlangıca göre arttığı gösterilmiştir (25). Transkraniyal manyetik stimülasyon son yıllarda gerek beyindeki reorganizasyon süreçlerini değerlendirmede, gerekse repetitif uygulama vasıtasıyla doğrudan reorganizasyonu yönlendirmede önemli bir kullanım alanı bulmuş ve bilimsel araştırmalar için önemli bir yöntem olmuştur.

2.2. Transkraniyal Manyetik Stimölasyon

Transkraniyal kortikal manyetik stimölasyon ilk olarak Sheffield Üniversitesi'nde 1985 yılında gerçekleştirilmiştir ve o zamandan bu zamana kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır. Günümüzde çoğunlukla diagnostik ve son yıllarda da artan bir ilgiyle terapötik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (26).

2.2.1. Tarihçe

Manyetik stimölasyonun temeli 1831 yılında Michael Faraday tarafından keşfedilen elektromanyetik uyarım prensiplerine dayanmaktadır. Faraday deneylerinde, değişken manyetik alanın uyarı oluşturduğunu, ancak statik manyetik alanda böyle bir etki olmadığını bulmuştur. Değişken manyetik alanın fizyolojik etkileri ilk olarak d'Arsonval tarafından 1896 yılında bildirilmiştir. Frekansı 42 Hz olan bir koil içerisine başı yerleştirilen bir gönüllüde vertigo oluşturulmuş ve bu kişi ışık çakmaları gördüğünü ifade etmiştir. Bu bulgu daha sonra 1910 yılında Silvanus P. Thomson tarafından doğrulanmıştır. Daha sonra, Bickford ve Freeming 1965 yılında insan ve hayvanlarda periferik sinirlerin non-invaziv manyetik stimölasyonunu bildirmişlerdir (26).

Anthony Barker 1974 yılında transkraniyal manyetik stimölasyon konusunda çalışmaya başlamıştır. Barker ve ark.ları 1985 yılında Sheffield Üniversitesi'nde ilk olarak insan motor korteksi uyarımını gerçekleştirmişlerdir. Gözle görülebilir el hareketleri oluşturmuşlar ve yüzey elektrotları ile abduktor digiti minimi kasından uyandırılmış kas aksiyon potansiyellerini kayıtlamışlardır (26). Günümüzde çoğunlukla diagnostik ve son yıllarda da artan bir ilgiyle terapötik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Resim 1).

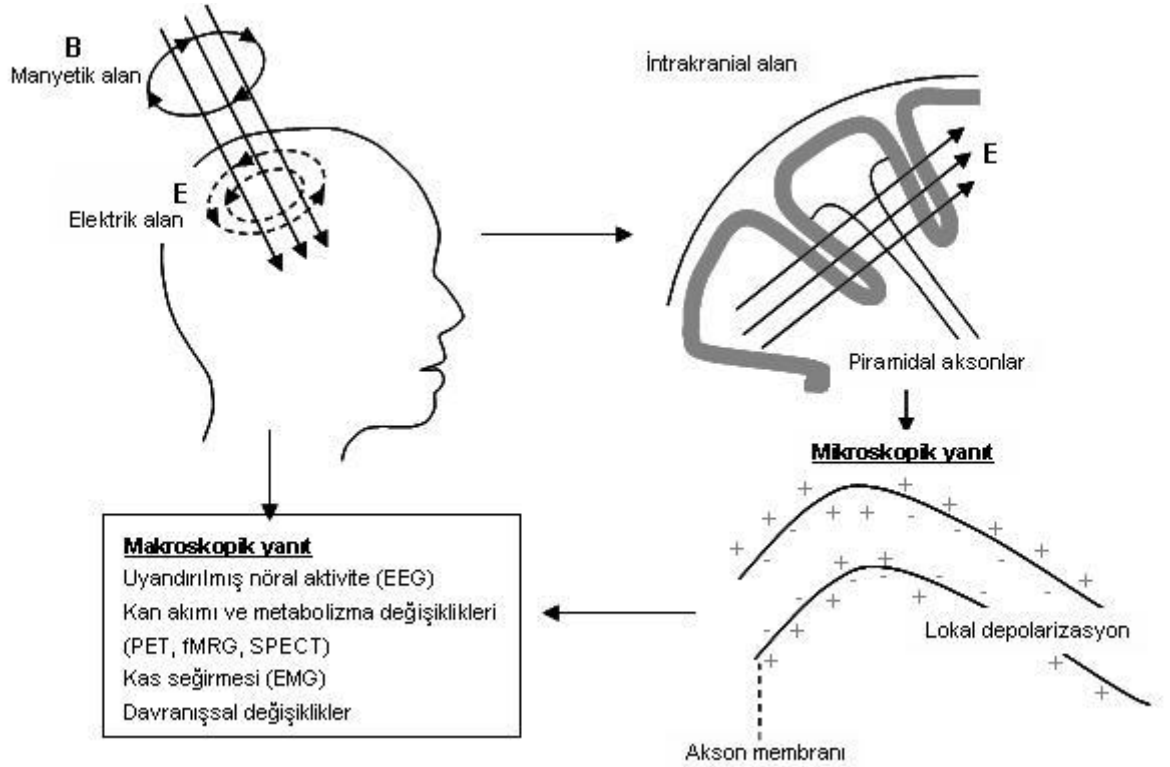


Resim 1. Günümüzde kullanılan TMS cihazına örnek.

2.2.2. Temel Prensipler

Galvani ve Volta'nın 1790'lı yıllardaki çalışmalarından beri sinir ve kasların eksternal olarak elektrik akımı uygulanması vasıtasıyla uyarılabildiği bilinmektedir. Elektrik akımının yüzeysel, iğne veya implante edilmiş elektrotlar vasıtası ile vücuda transfer edilmesi sonucu elektriksel stimülasyon sağlanır. Elektriksel stimülasyon kabloları elektron akışı ile elektroda taşınır ve elektrot-doku arabiriminde iyon akımı oluşturur. Bu iyonların üzerindeki yükün küçük bir miktarı komşu dokuda uyarılabilir membranlara transfer edilir ve depolarizasyon oluşur. Elektrik stimülasyonu yüzeysel elektrotlar vasıtası ile yüzeysel periferik sinirlerin stimülasyonunda ve iğne elektrotlar vasıtası ile bazı daha derin dokuların uyarılmasında oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak, özellikle beyin gibi derin sinir dokularının uyarılarak kortikal stimülasyonun sağlanması oldukça zordur ve çok yüksek voltajların kullanılmasını gerektirir. Çünkü kafatası kemiklerinin elektrik direnci oldukça yüksektir (26).

Manyetik stimölasyon, dokuda akım yaratmak için manyetik alan uyarımının kullanılmasıyla elektrik stimölasyonundan ayrılır. Hücresel düzeyde stimölasyon mekanizması her iki teknikte de aynıdır. Her ikisinde de akım uyarılabilir hücre membranına doğru ilerler ve transmembran potansiyelini değıştirir. Bu, membran depolarizasyonu ile sonuçlanır ve normal sinir iletim mekanizmalarıyla yapı boyunca ilerleyen aksiyon potansiyeli başlar (Şekil 3) (26; 27).



Şekil 3. Transkranial manyetik uyarımın prensipleri. Sarmaldaki akım beyinde elektrik akım (E) indükleyen değışen bir manyetik alan (B) yaratır. Sağ üstteki çizim motor korteks uyarımını ve piramidal aksonların uzanımını anlatmaktadır. Mikroskopik düzeyde E, transmembran potansiyelini etkiler ve böylece lokal membran depolarizasyonuna ve nöral aktivasyona yol açar. Makroskopik yanıtlar fonksiyonel görüntüleme araçları (EEG= elektroensefalografi, PET= pozitron emisyon tomografi, fMRI= fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, SPECT= tek foton bilgisayarlı tomografi, EMG= elektromyografi) ile ya da davranış değışiklikleri olarak saptanabilir.

Vücudun manyetik uyarılmasında kortikal doku ikinci devreyi oluşturur. İlk devre dokuyla elektriksel temas halinde olmayan, stimölatörün mevcut uyarımları naklettiğı uyarıcı sarmaldır. Oluşturulan manyetik alan koilden geçen akım ile doğru

orantılıdır ve dokuda başlatılan elektriksel alan manyetik uyarımın zamansal değişimi ile orantılıdır. Manyetik stimülasyonda uygulanan frekanslarda manyetik alan vücudun elektriksel özelliklerinden etkilenmez, kemik ve yumuşak dokudan etkilenmeden geçer (elbise ve hava dahil). Manyetik alan uyarımı dokuda bir elektrik alan indükler ve iyonik bir akım geçişi oluşturur. İndüklenen akım sarmaldaki akıma paralel fakat ters yöndedir. Eğer bu başlatılan akımın amplitüdü, uzaysal özellikleri ve süresi yeterli ise sinir membranında depolarizasyona sebep olur ve aksiyon potansiyeli oluşur. Yani, manyetik alanın kendisi direkt olarak dokuyu stimüle etmez (26).

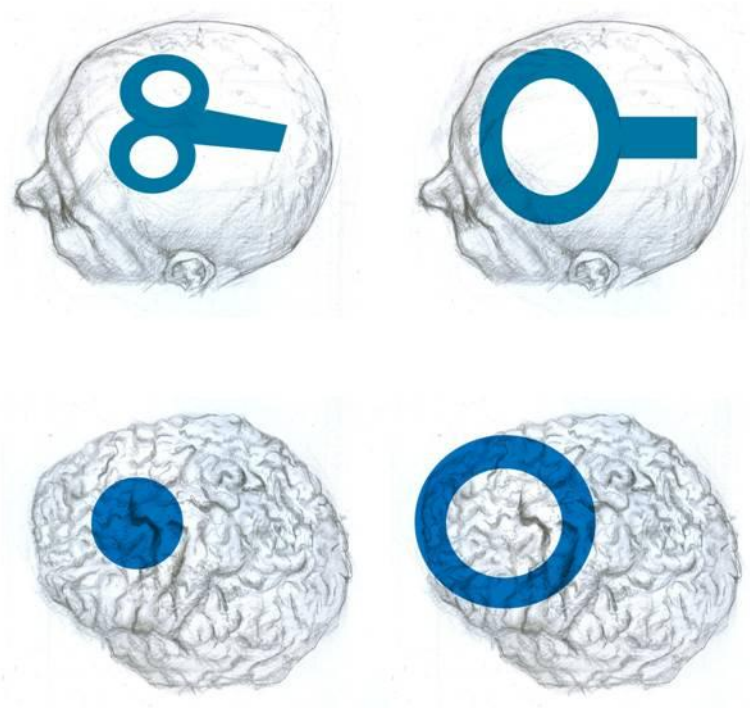
2.2.3. Koiller

Uyarılan sinir dokusunun geometrisi, doku iletkenliğindeki lokal değişkenler ve kullanılan koilin geometrisi, oluşacak uyarımın amplitüdü ve uzaysal dağılımında etkilidir. Sirküler ve sekiz şeklindeki koiller klinik pratikte sık olarak kullanılır. (26). Bununla birlikte, uygulama kolaylığı sağlayan parabolik koiller de son dönemlerde kullanılmaktadır. Sık kullanılan coil örnekleri Resim 2’de gösterilmiştir. (<http://www.magventure.com>, Erişim tarihi: 22 Şubat 2010).



Resim 2. Coil tipleri. Sekiz şekilli, sirküler ve parabolik coil örnekleri.

Manyetik alanın odaklanmasında koilin şekli önemlidir. Sekiz şeklindeki koiller daha fokal bir stimülasyon sağlar ve daha net bir beyin haritalaması için daha uygundur. Sirküler koiller daha geniş bir alana yayılmış elektrik alanı oluşturur ve santral motor iletim zamanı çalışmalarında daha kullanışlı olur (Şekil 4) (28).



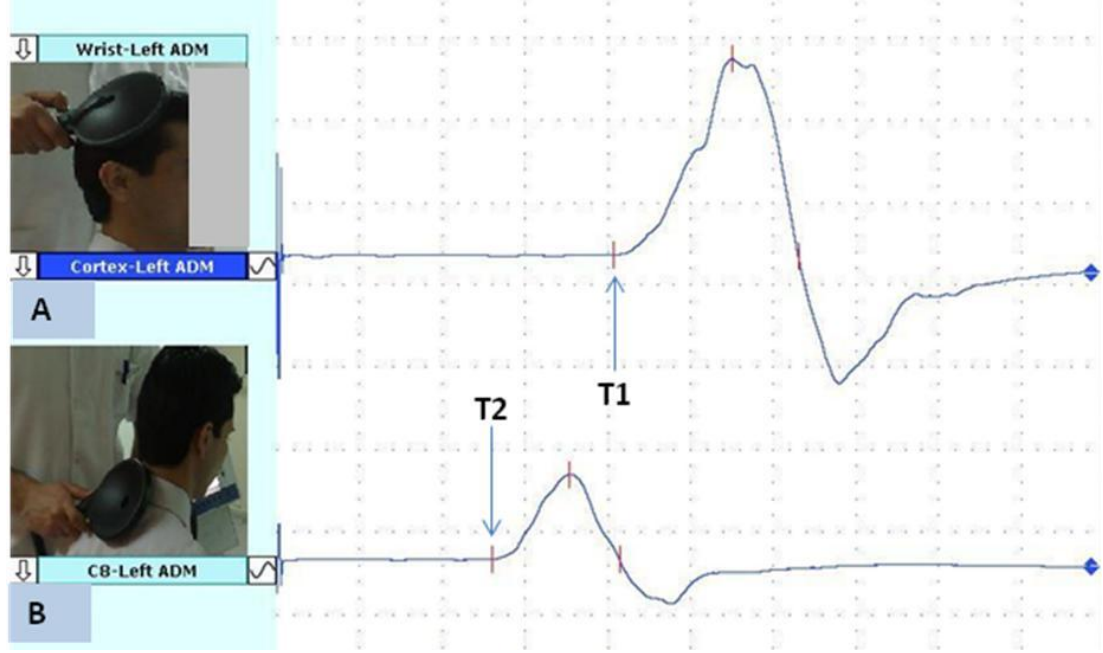
Şekil 4. Koillerin indüklediği elektrik alanları. Sekiz şeklinde ve sirküler sarmalların indüklediği elektrik alanların dağılımı.

2.2.4. Ölçüm Parametreleri

Motor Uyandırılmış Potansiyel: TMS uygun bir şiddette motor kortekse uygulandığında kontralateral ekstremita kaslarından motor uyandırılmış potansiyel (MUP) kayıtlanabilir. MUP, sadece kortikospinal yolun bütünlüğünü göstermekle kalmaz, aynı zamanda motor korteks ve sinir köklerinin uyarılabilirliğini, periferik motor yollardan kaslara olan iletimi gösterir. Normal MUP bulunması piramidal yolun bütünlüğünü gösterirken, kortikospinal yolakta herhangi bir yerde disfonksiyon varlığında MUP anormallikleri görülebilir (28).

Motor Eşik: Motor eşik (ME), motor kortekse tek bir uyarımla hedef kasta MUP oluşturabilen en düşük şiddetteki TMS'dir. Son yıllardaki çalışmalarda motor eşik, denemelerin en az %50'sinden fazlasında istirahat veya motor aktivite (hafifçe kasılmış) halindeki hedef kasta ortaya çıkan, pikten pike amplitüdü 50 μV 'tan büyük MUP elde edilebilmesine olanak sağlayan en düşük TMS şiddeti olarak tanımlanmaktadır (29, 28).

Santral Motor İletim Zamanı: Santral motor iletim zamanı (SMİZ), motor korteksin ve spinal motor kökün uyarımı ile elde edilen MUP'ların latansları arasındaki farktır. Motor korteks uyarımından elde edilen MUP latansından spinal uyarımla elde edilen MUP latansının çıkarılmasıyla hesaplanır (Şekil 5) (28).



Şekil 5. SMİZ hesaplanması için şematik açıklama. (A) TMS ile uyarılan MUP. (B) Servikal spinal kök uyarımı ile oluşan MUP. T1: Kortikal motor uyarım ile elde edilen MUP'un başlangıç latansı. T2: Servikal spinal uyarımla oluşan MUP'un başlangıç latansı. SMİZ=T1-T2.

Sessiz Periyot: Bireyden kas kontraksiyonu yapması istendikten sonra, hedef kasa kontralateral motor kortekse eşik üstü bir TMS uygulandığında, MUP sonrası elektromiyografik aktivite bir süre (birkaç yüz milisaniye) kayıtlanamaz. Elektromiyografik supresyonun olduğu bu süreye sessiz periyot (SP) adı verilir ve MUP sonlanmasından istemli elektromiyografik aktivitenin olduğu ana kadar olan süreyi kapsar (28).

Transkallozal İletim: Bir motor kortekse uygulanan TMS, ipsilateral küçük el kaslarındaki istemli EMG aktivitelerini suprese edebilir. Bu, bir insanda ipsilateral intrinsik el kasları kasılıyken motor kortekse eşik üstü TMS uygulanması ile ipsilateral sessiz periyot kaydı şeklinde gösterilebilir. Bu inhibisyon periyodu kayıt

yapılan el kasına minimum kortikospinal iletim zamanından 10-15 ms sonra başlar ve yaklaşık süresi 30 ms'dir. İnhibisyona transkallozal yolların aracılık ettiği ve mototr korteks seviyesinden kaynaklandığı düşünülür. Korpus kallozum hasarı olan hastalarda transkallozal inhibisyon gecikmiş veya kaybolmuş olabilir (28).

2.2.5. Diyagnostik ve prognostik kullanımı

TMS motor sistemin farklı seviyelerine yayılır ve motor korteksin uyarılabilirliği, intrakortikal nöronal yapıların bütünlüğü, kortikospinal, kortikonükleer ve kallozal lifler arasındaki iletim, sinir köklerinin ve kaslara doğru olan periferik motor yolların fonksiyonları hakkında bilgi sağlar. Buralardan sağlanan bulguların özellikleri, sinir sistemindeki lezyonun yerini lokalize etmeyi, motor yollardaki baskın olarak demiyelinizan veya aksonal lezyonları ayırt edebilmeyi veya bir hasar sonrası fonksiyonel sonuçları öngörebilmeyi sağlar. TMS ile saptanan anormal bulgular hastalığa spesifik değildir ve diğer klinik bilgiler ile birlikte değerlendirilmelidir. Birtakım bulgular bazı hastalıkların (multipl skleroz, Bell's palsy, psikojenik parezi, pleksus nöropatileri gibi) erken tanısında ve bazı hastalıkların prognozunu öngörmeye (multipl skleroz, inme, servikal spondiloz gibi) faydalı olabilir (28).

Serebellar hastalıklar, demans, fasiyal sinir bozuklukları, hareket bozuklukları, inme, epilepsi, migren ve kronik ağrı TMS ölçümlerinin klinik olarak faydalı olabildiği hastalıklardır (30).

2.2.6. Terapötik kullanım ve repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon

Beynin bir bölgesine, belirli bir şiddette ve saniyede bir ila 20 veya daha fazla frekansta uygulanan TMS uyarım dizisine repetitif TMS (rTMS) adı verilir (Resim 2). Stimülasyon dizisi sırasındaki uyarıların frekans ve şiddette ne kadar yüksekse, kortikal fonksiyonda o kadar kesilmeye (bozulmaya) neden olur. Ancak, uygulama sırasındaki bu tür ani etkilerden sonra, repetitif TMS uygulaması beyinde modülasyonu da indükleyebilir. Korteks 1 ila 50 Hz frekanstaki manyetik uyarım dizisinin etkisiyle uyarılır. 1 Hz ve daha az frekansta uyarım düşük frekanslı, 1 Hz'ten fazla frekanslar yüksek frekanslı rTMS olarak adlandırılır. rTMS, uyarımın frekansına, şiddetine ve süresine bağlı olarak kortikal aktiviteyi aktive veya inhibe

edebilir. 20 Hz frekanstaki uyarım dizileri kortikal uyarılabilirlikte geçici artışa sebep olurken düşük frekanslı 1 Hz rTMS uygulamaları motor korteks uyarılabilirliğini inhibe eder. Her ne kadar bu etkiler kişiler arası değişim gösterse de düşük frekanslı uygulamaların etkisi güçlü ve uzun sürelidir, beyin ve davranış ilişkilerini incelemek için motor korteks ve diğer kortikal bölgelere uygulanabilir (28, 5).



Resim 3. rTMS uygulaması. Bir rTMS uygulaması yaparken.

Stimülasyonun şiddetine bağlı olarak, istirahat motor eşiğinin %10 veya daha üstü şiddetindeki rTMS uygulamaları “yüksek şiddetli” veya “eşik üstü (suprathreshold)” olarak sınıflandırılır. Özellikle eşik üstü yüksek frekanslı rTMS, kortikospinal uyarılabilirlikte uygulama sonrası fasilitatör etki gösterir. Parametre olarak istirahat motor eşiğinin %150’si şiddet, 20 Hz frekans, 10 uyarımlık rTMS dizisi seçildiğinde MUP büyüklüğünde uygulama sonrası yaklaşık 3 dakika süren uzama oluşur (31). İstirahat motor eşiğinin altındaki parametrelerde kalıcı bir etki elde etmek için genellikle daha uzun uygulamalar gerekir. Örnek olarak, motor eşiğin %90’ı şiddet, 20 Hz frekans ve 240 uyarımlık dizi uygulandığında MUP’larda 2 dakika süren bir fasilitasyon elde edilmiştir (32). Motor eşiğin %90 ve %95’

şiddetinde düşük frekanslı rTMS uygulamalarında daha uzun süreli uygulamalarda daha uzun süren ve daha güçlü uyarılabilirlik azalması tespit edilmiştir (5).

rTMS ve fonksiyonel nöro-görüntüleme tekniklerinin (MRG ve PET gibi) birlikte kullanıldığı birçok çalışmada düşük (1 Hz) veya yüksek (10-20 Hz) frekanslı rTMS ile motor korteks uyarımı sonrası serebral kan akımı veya metabolizmada sırasıyla supresyon veya artış saptanmıştır. rTMS uygulaması sonrası devam eden kortikal uyarılabilirliğin mekanizması hala bilinmemektedir. Kortikal sinapsların veya yakın ilişkili nöral mekanizmaların uzun dönemli baskılanması veya uyarılması sırasıyla yüksek ve düşük frekanslı rTMS'nin etkilerini açıklamak için muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmaları, nörotransmitterlerin modülasyonunun veya gen indüksiyonunun buna sebep olabileceğini düşündürmektedir (28).

Kortikal aktivitenin kalıcı modülasyonu motor kortikal alanlarla sınırlı değildir. rTMS'nin bu uzun süren etkilerinin motor korteks dışındaki alanlarda da oluşturulabildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Görsel, prefrontal, parietal korteks ile serebellumu ilgilendiren davranışsal etkiler de bu uzun süren etkilerle ilişkilidir. Bu bulgular rTMS'nin patolojik olarak azalmış veya artmış kortikal aktiviteyi normalize etmek için terapötik olarak kullanılma olasılığını doğurmuştur. Çeşitli nörolojik hastalıklarla yapılmış birçok çalışmada terapötik kullanımı ile ilgili dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte bu sonuçlara karşın, TMS'nin etkileri ile klinik ilerleme arasında net bir sebep-sonuç ilişkisi bulunamayabilir. Bu tekniğin davranışsal etkilerine yönelik fizyolojik temellerin daha fazla incelenmesi gerekmektedir. Ek olarak, klinik terapötik endikasyonları tam olarak oturtmak için, yüksek hasta sayılı, iyi planlanmış, çok merkezli klinik çalışmalara gereksinim vardır (28).

İnme sonrası rTMS ile maladaptif kortikal plastisitenin supresyonu ve adaptif kortikal plastisitenin uyarılması daha iyi rehabilitasyon sonuçlarının elde edilmesini sağlayabilir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında inme sonrası etkilenmemiş beyin alanlarında artmış aktivite gösterilmiştir, ancak bu alanların rolü tartışmalıdır. Etkilenmemiş beyindeki bazı aktiviteler fonksiyonel iyileşmeyi destekleyen adaptif kortikal reorganizasyonu gösterebilir, fakat bazı değişiklikler de maladaptif olabilir

ve supresyonu fonksiyonel sonuçların daha iyi olmasını sağlayabilir. Beyin hasarı sonrası semptomlar, hasara bağlı olabileceği kadar, hasarlanmamış beyindeki aktivite değişikliklerine de bağlı olabilir (28).

2.2.7. Emniyet

Potansiyel faydalı etkilerinin yanı sıra TMS ve özellikle rTMS'nin istenmeyen tehlikeli yan etkilerinin olabilmesi ihtimali mevcuttur. En iyi bilinen yan etki epileptik nöbetlerin tetiklenmesidir. Tek uyarım TMS uygulamalarında epileptik atak açısından literatürdeki bilgiler karışıktır. Özellikle büyük lezyonu olan epilepsi hastalarında riskin yüksek olduğu bildirilmektedir. Büyük serebral infarktı olan hastalarda epilepsiyi tetikleyebileceği bildirilmekle birlikte, lezyonu tamamen subkortikal olanlarda böyle bir risk bildirilmemiştir. İşitme ile ilgili olarak ise işitme eşiğinin etkilenmemesi için köpük kulaklıkların kullanılması tavsiye edilmektedir (33).

rTMS uygulamalarında yüksek frekanslı ve yüksek şiddette uygulamalarda epileptik nöbetler bildirilmiş olmakla birlikte, düşük frekanslı ve düşük şiddetli uygulamalar genel olarak daha güvenli uygulamalar olarak kabul edilmektedir (34). Bunun yanında geçici hafif baş ağrısı ve geçici hafif kognitif bozulmalar da daha nadir olarak bildirilen yan etkilerdendir (4, 35).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Klinikleri'ne başvuran ve klinik takipte olan kronik dönemdeki iskemik inmeye bağlı hemiplejik hastalar dahil edilmiştir.

Hasta Seçimi

Toplam 148 hasta değerlendirilerek, çalışmaya uygun olabileceği düşünülen 60 hasta görüşmeye çağırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonrası 23 hasta çalışmaya alınmak için uygun bulunmuştur. Hastaların tümü yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilmiş ve olurları alınmıştır. Bilgisayarda üretilen randomize sayılar skalasına göre 12 hasta gerçek rTMS, 11 hasta taklit rTMS grubunda olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve çalışmaya başlanmıştır. Taklit TMS grubundan 3 kişi diğer sağlık sorunları ve ulaşım sebebiyle çalışmayı tamamlayamamıştır. Çalışma, gerçek rTMS grubunda 12, taklit rTMS grubundan 8 kişi olmak üzere toplam 20 hasta ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. Çalışmaya dahil olma kriterleri

✓ Erişkin yaş grubunda olması (>18 yaş)
✓ İskemik inme olması
✓ İnmeden sonra 6 ay ila 2 yıl geçmiş olması
✓ Barthel indeks skoru ≥ 62 olması
✓ Mini mental test skorunun ≥ 24 olması
✓ Spastisite Ashworth skalasına göre ≤ 3 olması
✓ El bilek fleksiyon-ekstansiyonunun en az 10 derece, el parmak metakarpofalangeal ve proksimal-distal interfalangeal eklem fleksiyon ve ekstansiyonlarının en az 10 derece olması.

Tablo 4. Çalışma dışı kalma kriterleri

➤ Hemorajik inme
➤ İnme öncesi herhangi bir sebeple etkilenmiş tarafta eklem limitasyonu bulunması
➤ İnme öncesi veya sonrası epileptik atak öyküsü bulunması
➤ Görsel ve algısal defisit olması ve kooperasyon kusuru.
➤ Hareket sistemini etkileyen başka bir nöromuskuler hastalık olması (Parkinson hastalığı gibi)
➤ Bilinen alkol ve madde bağımlılığının olması
➤ Çalışmayı kabul etmeme

Değerlendirme Ölçekleri

Hastaların klinik değerlendirme ve takiplerinde günlük yaşam aktiviteleri için “Barthel indeksi”, motor evre için “Brunnstrom motor evreleme sistemi”, spastisite için “Ashworth skalası”, üst ekstremitte ve el motor değerlendirmesi için “Motricity üst ekstremitte indeksi” ile “parmak vurum sayımı” ve fonksiyonel durum değerlendirmesi için “Motor aktivite izlemi-28” kullanılmıştır. Klinik değerlendirme çalışmaya kabul edilme, tedavi öncesi, tedavi sonu ve tedavinin bitiminden 1 hafta sonra olmak üzere toplamda 4 kez yapılmıştır. Hastaların klinik durumlarının stabil olduğunun teyit edilmesi açısından çalışmaya kabul edilme ve tedavi öncesi değerlendirmeler arasında fark tespit edilenler çalışmaya alınmamıştır.

Barthel indeksi, en sık kullanılan günlük yaşam aktivitesi ölçeklerindendir. Kendine bakım ve mobilitayı değerlendiren 10 maddeden oluşur. Toplam puan 100’dür. 0-20 puan tam bağımlı, 21-61 puan ileri derecede bağımlı, 62-90 orta derecede bağımlı, 91-99 puan hafif derecede bağımlı ve 100 puan tam bağımsız olarak sınıflandırılır (36).

Brunnstrom motor evreleme ölçeği, inme sonrası hastaların motor gelişimini değerlendirmek için geliştirilmiş olup ülkemizde de yaygın kullanım alanı bulmuştur. Hemiplejik hastanın iyileşme sürecini 6 evre olarak tanımlamıştır ve üst ekstremitte, el ile alt ekstremitteyi değerlendiren bölümleri vardır. Bu çalışmada üst ekstremitte ve

el değerlendirmesi ile ilgili bölümleri kullanılmıştır (**Tablo 2**). Spastisitenin değerlendirilmesinde *Ashworth skalası* esas alınmıştır (**Tablo 1**).

Motricity indeksi, motor fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan bir ölçektir. Üst ekstremit  ve alt ekstremit  bölümleri vardır. Bu çalışmada üst ekstremit  blm  kullanılmıştır. Parmak kısırtma gücü, dirsek fleksiyonu ve omuz abduksiyonunun değerlendirildiği 3 bölümden oluşur. Her bir bölüm 0 (motor aktivite yok) ıla 33 (normal kas gücü) arasında skorlanır. Puanlama 0, 9, 14, 19, 25, 33 şeklinde yapılır. Her bir değerlendirmeden elde edilen puanların toplamına bir puan eklenmesi ile toplam puan elde edilir ve maksimum skor 100’dr. “0” puan tam paraliziye gösterirken “100” puan tam iyileşmeyi (hiç gcszlk yok) gösterir (37, 38).

Parmak vuruş sayımı, işaret parmağı ile bir bilgisayar faresini 10 saniyede tıklama sayısı olarak alınmıştır. Hastaya ncelile 1 dakikalık alıştırma yapması için izin verilmiştir. Sonra ard arda 3 kere 10 saniyelik test yapılmış ve en iyi skor değerlendirme için kabul edilmiştir (39).

Motor aktivite izlemi – 28 (MAİ-28), inmede daha çok etkilenmiş kolun, tedavi kurumları dışında, gerçek hayat içerisinde kullanımını değerlendirmek için hastayla görüşmeye dayalı planlanmış bir ölçektir. Görüşme sırasında hastanın önceden belirlenmiş 28 günlük yaşam aktivitesi sırasında inmeden daha çok etkilenmiş üst ekstremitelerini ne kadar (kullanım miktarı) ve nasıl (hareketin kalitesi) kullandığı sorgulanır. Her bir sorguya “0” ıla “5” arasında bir puan verilir (0 – hiç kullanılmadı, 5 – inme öncesi kadar iyi). Daha sonra tüm sorguların puanları toplanır ve soru sayısına bölünerek her bir alt skala için ayrı iki değer bulunur (40). Ölçeğin Türkçe adaptasyonu yapılmıştır (41).

Elektrofizyolojik incelemeler ve rTMS uygulaması, MagVenture MagPro X100 (2009, Danimarka) transkraniyal manyetik stimlasyon cihazı, Medtronic-KeyPoint Portable (Danimarka, 2008) ve parabolik koil (MMC 140 parabolic, MagVenture) kullanılarak yapılmıştır. TMS uygulaması ile MUP latansı, MUP amplitüdü, iME ve SMİZ lmleri hem lezyonlu, hem de kontralezyoner hemisferden uyarılarak her hasta için ayrı ayrı yapılmıştır. Ölçümler ilk olarak kontralezyoner hemisferden daha

sonra lezyoner hemisferden uyarım ile yapılmıştır. Koil kafaya teğet olarak tutulmuş ve optimal bölgeden uyarım yapılmıştır. Optimal bölge, eşik üstü stimülasyon uygulandığında en büyük MUP kayıtlanan bölge olarak tanımlanmıştır. Elektromiyografik aktivite her iki uyarımda da kontralateral ekstremitede abduktör digiti minimi (ADM) kasından yüzey elektrodlar kullanılarak kayıtlanmıştır. Elektrofizyolojik parametrelerin ölçümü tedavi öncesi, tedavi sonu ve tedavinin bitiminden 1 hafta sonra olmak üzere 3 kez yapılmıştır.

Fonksiyonel MRG

Hastaların tümü tedavi öncesinde ve bitiminden 1 gün sonra fonksiyonel MRG (fMRG) ile değerlendirilmiştir. MRG'nin özel bir yazılım uygulaması olan fMRG, belirli beyin alanlarında görülen metabolik anormallikleri tanımlamayı ve bunlarla işlev bozuklukları arasında bağlantılar kurmayı mümkün kılan bir yöntemdir. Beynin işleyişi esnasında oluşacak değişiklikleri algılayacak bir kontrast tekniği kullanılır. Bu teknik, kandaki oksihemoglobin (oksijen bağlı hemoglobin) ile oksijenini yitirmiş deoksihemoglobinin manyetik özelliklerindeki farklılığa dayalıdır. Bu nedenle fMRI sinyali Kan Oksijenasyon Düzeyine Bağımlı Sinyal (Blood-Oxygenation-Level-Dependent signal – BOLD) olarak adlandırılır (42).

Terapötik Uygulama

Gerçek rTMS, 5 gün boyunca günde 1 defa olmak üzere düşük frekansta (1 Hz) 20 dakika süre (toplam 1200 atım) ile %90 iME şiddetinde kontralezyoner hemisfere optimal bölgeden uygulanmıştır. Taklit rTMS ise yine 5 gün boyunca günde 1 defa olmak üzere düşük frekansta (1 Hz) 20 dakika süre (toplam 1200 atım) ile %90 iME şiddetinde kontralezyoner hemisfere koil optimal bölgede kafatasına dik olarak yerleştirilerek yapılmıştır.

Tedavi uygulamasının başladığı gün tüm hastalar ile MAİ-28 ölçeğindeki 28 aktivite gözden geçirilmiş ve bu aktiviteleri evde serbest egzersiz programı olarak yapmaları istenmiştir. Her uygulamaya geldikleri gün bu egzersizleri yapıp yapmadıkları sorgulanmış ve yapmaya teşvik edilmişlerdir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yansısı, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi zamansal değişim karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, korelasyon için Spearman korelasyon analizi ve elektrofizyolojik ölçeklerin klinik gelişim açısından prediktivitesinin analizi için stepwise multipl linear regresyon analizi yapılmıştır. Zamansal değişimin karşılaştırılmasında sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

fMRG Veri Toplama

MRG inceleme 1.5T Avanto (Siemens, Erlangen, Almanya) cihazında yapılmıştır. Görüntüleme protokolü anatomiye gösteren T1 ağırlıklı ve fonksiyonel görüntüleri içeren T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak elde edilmiştir. Anatomiye yönelik değerlendirme için MPRAGE sekans (TR:1650ms, TE: 2.95 ms, TI: 1100 ms, 176 aksiyel kesit, 1x1x1 mm izotropik rezolüsyon ve 192x256 matriks) kullanılmıştır. Eko planar görüntüleme (EPI) sekansı (TR: 3000 ms, TE: 50 ms, Flip angle: 90 derece, 26 kesit, 3x3x3 mm izotropik rezolüsyon ve 64x64 matriks) kullanılarak 120 fonksiyonel volüm elde edilmiştir. Fonksiyonel görüntüleme her birinde 10 volüm bulunan 3 tip blok içerir. Bunlar dinlenme zamanı (d), etkilenmeyen el (e1) bilek fleksiyon ekstansiyonu, etkilenen el (e2) bilek fleksiyon ekstansiyonu olarak belirlenmiştir. Bu blokların sırası d-e1-d-e2 şeklinde olup olguya çekim sırasında bu sıralamayı 3 kez tekrar etmesi söylenmiştir.

fMRI Veri Analizi

FSL (FMRIB's Yazılım Kütüphanesi, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) kullanılarak elde edilen imajlardaki hareket artefaktları düzeltilmiş, beyin dışı vokseller elenmiştir (43). 10 mm FWHM Gaussian Kernel ile uzaysal düzgünleştirme uygulanmış ve zaman ekseninde yüksek geçirgen filtreleme kullanılarak düşük frekanslı sinyal bileşenleri minimize edilmiştir. Biresysel düzeyde fMRG analizi yapılırken, her bir bireyin fonksiyonel verisi FILM'le birlikte lokal otokorelasyon düzeltme kullanılarak

analiz edilmiştir (44). Hareket düzeltme işlemi sırasında elde edilen parametreler imajdaki harekete bağlı değişiklikleri ortadan kaldırmak için ek olarak kullanılmıştır. Elde edilen Z istatistik görüntüleri $z > 2,3$ eşik değerinde, anlamlı küme eşik değeri ise $P=0.05$ (çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiştir) olarak saptanmıştır (45).

Üç olgumuzda lezyonlar beynin sağ hemisferinde idi. İkinci düzey analizden önce bu olguların anatomik ve istatistiki görüntülerinin orta hatta ayna görüntüleri alınarak tüm olguların lezyonlarının beynin sol hemisferinde olması sağlandı. Daha sonra istatistiki görüntüler birbirini izleyen 2 aşamada standart beyne karşılaştırıldı (FSL tarafından desteklenen MNI referans beyin). İlk olarak kaydedilen fonksiyonel imajlar lineer karşılaştırma kullanılarak yüksek rezolüsyonlu yapısal imajlara (46, 47) ve daha sonra lineer olmayan kayıt kullanılarak yüksek rezolüsyonlu yapısal imajlar standart beyne karşılaştırıldı (48).

Tüm olguların önceki analizden alınan istatistiki imajları grup analizine alınarak etkilenen ve etkilenmeyen el bulgularını hesaplamak için grup aktivasyon averajı hesaplandı. Z istatistiki imajlarının eşik değeri $Z > 1.65$, anlamlı küme değeri $P=0.005$ saptandı.

Lateralizasyon indeksi (LI) beynin sağlam hemisferdeki aktif voksel sayısı ile ($N_{\text{sağlam}}$) ile lezyonlu hemisferdeki aktif voksel sayısı (N_{lezyon}) kullanılarak hesaplandı ($LI = [N_{\text{sağlam}} - N_{\text{lezyon}}] / [N_{\text{sağlam}} + N_{\text{lezyon}}]$). Değerler -1 ila +1 arasında değişmekte olup; -1 etkilenmiş elin kullanımı sırasında aktivasyonun tamamen ipsilezyoner hemisferde oluşunu, +1 etkilenmiş elin kullanımı sırasında aktivasyonun tamamen kontralezyoner hemisferde oluşunu temsil etmiştir (49).

BULGULAR

Klinik ve Elektrofizyolojik Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Çalışmaya kabul edilen 20 hastanın yaş ortalaması $63,15 \pm 9,32$ yıl, inme sonrası geçen süre ortalama $17,4 \pm 6,82$ ay idi. Hastalara ait başlangıç klinik parametreleri **Tablo 5**'te sunulmuştur.

Tablo 5. Tüm hastaların başlangıçtaki etkilenmiş el klinik parametreleri

Barthel skoru	81,75±10,42
Brunnstrom motor evresi	
Üst ekstremité	3,6±1,23
El	3,6±1,39
Ashworth spastisite skoru	
Üst ekstremité	1,60±0,94
El	0,90±0,91
Motricity skoru	60,60±18,97
Parmak vurum hızı	9,05±8,79
Motor aktivite izlemi	
Hareketin miktarı	1,28±0,95
Hareketin kalitesi	1,57±1,11

Tüm hastalarda sağlam ve lezyonlu hemisfer uyarımı ile elde edilen elektrofizyolojik parametreler karşılaştırıldığında, lezyonlu hemisferde MUP latansının ve SMİZ'in daha uzun süreli, MUP amplitüdünün daha düşük, iME'nin daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**Tablo 6**).

Tablo 6. Başlangıçtaki lezyonlu ve sağlam hemisfer elektrofizyolojik parametreleri

	Lezyonlu hemisfer için	Sağlam hemisfer için	p
MUP latansı	28,30±5,46	20,40±1,65	<0.001
MUP amplitüdü	1,21±1,95	3,19±1,66	<0.001
iME	49,25±9,73	36,90±5,22	<0.001
SMİZ	14,61±5,50	7,51±1,38	<0.001

Çalışmaya alınan tüm hastaların (n=20) başlangıçtaki elektrofizyolojik parametreleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Etkilenmiş elin Brunnstrom motor evresi ile lezyonlu hemisferin MUP latansı, iME ve SMİZ değerleri arasında negatif korelasyon bulunurken MUP amplitüdü ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Etkilenmiş elin Ashworth spastisite skoru ile lezyonlu hemisferin MUP amplitüdü arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Etkilenmiş üst ekstremité Motricity skoru ile lezyonlu hemisferin MUP amplitüdü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Etkilenmiş taraf parmak vurum hızı ile lezyonlu hemisferin MUP latansı, iME ve SMİZ değerleri arasında negatif korelasyon bulunurken MUP amplitüdü ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Motor aktivite izlem ölçeğinin hareketin kalitesi ve hareketin miktarı alt ölçek skorları ile lezyonlu hemisferin MUP amplitüdü arasında pozitif korelasyon bulunurken iME değeri ile negatif korelasyon bulunmuştur (**Tablo 7**).

Tablo 7: Tüm hastaların başlangıçtaki lezyonlu hemisfer elektrofizyolojik parametreleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki.

	MUP latansı	MUP amplitüdü	iME	SMİZ
Barthel skoru	r=-0,19 p=0,426	r=0,16 p=0,505	r=-0,21 p=0,378	r=-0,15 p=0,524
Brunnstrom motor evresi				
Üst	r=-0,23 p=0,335	r=0,45 p=0,047	r=-0,36 p=0,124	r=-0,32 p=0,176
El	r=-0,54 p=0,014	r=0,80 p<0,0001	r=-0,61 p=0,004	r=-0,57 p=0,008
Ashworth spastisite skoru				
Üst	r=0,19 p=0,418	r=-0,37 p=0,113	r=0,2 p=0,399	r=0,27 p=0,257
El	r=0,39 p=0,091	r=-0,65 p=0,002	r=0,44 p=0,052	r=0,47 p=0,038
Motricity skoru	r=-0,25 p=0,289	r=0,54 p=0,014	r=-0,42 p=0,065	r=-0,37 p=0,109
Parmak vurum hızı	r=-0,57 p=0,009	r=0,69 p=0,001	r=-0,6 p=0,005	r=-0,67 p=0,001
Motor aktivite izlemi				
Hareketin kalitesi	r=-0,29 p=0,221	r=0,49 p=0,029	r=-0,48 p=0,034	r=-0,35 p=0,126
Hareketin miktarı	r=-0,29 p=0,213	r=0,55 p=0,012	r=-0,53 p=0,017	r=-0,36 p=0,116

Sağlam hemisfer elektrofizyolojik parametreleri ile etkilenmiş elin klinik parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tüm hastaların başlangıçtaki sağlam hemisfer elektrofizyolojik parametreleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki.

	MUP latansı	MUP amplitüdü	iME	SMİZ
Barthel skoru	$r=-0,28$ $p=0,23$	$r=-0,16$ $p=0,51$	$r=-0,17$ $p=0,48$	$r=-0,08$ $p=0,73$
Brunnstrom motor evresi				
Üst	$r=-0,04$ $p=0,88$	$r=-0,28$ $p=0,23$	$r=-0,21$ $p=0,37$	$r=-0,03$ $p=0,91$
El	$r=-0,17$ $p=0,47$	$r=-0,01$ $p=0,97$	$r=-0,05$ $p=0,84$	$r=-0,25$ $p=0,3$
Ashworth spastisite skoru				
Üst	$r=0,09$ $p=0,7$	$r=-0,22$ $p=0,35$	$r=0,37$ $p=0,11$	$r=-0,05$ $p=0,82$
El	$r=0,04$ $p=0,88$	$r=-0,13$ $p=0,58$	$r=0,24$ $p=0,31$	$r=0,17$ $p=0,48$
Motricity skoru	$r=-0,08$ $p=0,75$	$r=-0,16$ $p=0,51$	$r=-0,19$ $p=0,43$	$r=-0,08$ $p=0,75$
Parmak vurum hızı	$r=-0,13$ $p=0,59$	$r=-0,06$ $p=0,82$	$r=-0,1$ $p=0,69$	$r=-0,38$ $p=0,1$
Motor aktivite izlemi				
Hareketin kalitesi	$r=-0,01$ $p=0,96$	$r=-0,17$ $p=0,47$	$r=-0,18$ $p=0,45$	$r=-0,18$ $p=0,44$
Hareketin miktarı	$r=-0,09$ $p=0,71$	$r=-0,19$ $p=0,43$	$r=-0,14$ $p=0,55$	$r=-0,24$ $p=0,31$

rTMS'nin Terapötik Etkilerinin İncelenmesi

Gerçek rTMS grubu (çalışma grubu) olarak alınan 12 hastanın (4 kadın, 8 erkek) yaş ortalaması $60,33 \pm 8,7$ yıl, taklit TMS grubundaki (kontrol grubu) 8 hastanın (5 kadın, 3 erkek) yaş ortalaması $67,38 \pm 9,1$ yıl idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, inme sonrası geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 9**).

Çalışma grubundaki hastaların 11'inde (%91,7), kontrol grubundakilerin 7'sinde (%87,5) dominant el sağ taraf idi ($p=0,76$). Çalışma grubundakilerin 9'unda (%75), kontrol grubundakilerin 5'inde (%62,5) hemiplejik taraf sağ taraf idi ($p=0,55$).

Tablo 9. Tanımlayıcı Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl)	$60,33 \pm 8,7$ [45 - 72]	$67,38 \pm 9,1$ [52 - 82]	0,09
Vücut kitle indeksi (kg/cm^2)	$26,13 \pm 4,68$ [20,28 - 36,14]	$26,3 \pm 6,93$ [16 - 36,98]	0,95
İnme sonrası geçen süre (ay)	$18,08 \pm 5,81$ [10 - 24]	$16,38 \pm 8,43$ [6 - 24]	0,59

İki grubun başlangıç klinik parametreleri ile elektrofizyolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Grupların başlangıçtaki klinik ve elektrofizyolojik parametreleri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Barthel indeks skoru	79,17±10,19	85,63±10,16	0,2
Brunnstrom motor evresi			
Üst ekstremité	3,42±1,24	3,88±1,25	0,47
El	3,17±1,4	4,25±1,16	0,09
Ashworth spastisite skoru			
Üst ekstremité	1,75±0,97	1,38±0,92	0,37
El	1,17±1,03	0,5±0,53	0,14
Motricity skoru	57,08±21,97	65,88±12,86	0,67
Parmak vurum hızı	6,5±7,75	12,88±9,36	0,08
Motor aktivite izlemi			
Hareketin miktarı	1,06±1,01	1,62±0,82	0,08
Hareketin kalitesi	1,29±1,21	1,99±0,86	0,06
Lezyonlu hemisfer için			
MUP latansı	27,99±4,63	28,78±6,84	0,73
MUP amplitüdü	1,18±1,91	1,27±2,15	0,32
iME	49,58±9,68	48,75±10,46	0,94
SMİZ	13,98±5,22	15,56±6,16	0,59
Sağlam hemisfer için			
MUP latansı	20,81±1,53	19,8±1,74	0,4
MUP amplitüdü	3,05±1,76	3,43±1,6	0,37
iME	36,25±5,8	37,88±4,39	0,53
SMİZ	7,89±1,4	6,94±1,24	0,14

Her bir grup ayrı ayrı ele alınarak grupların klinik ve elektrofizyolojik olarak zamansal gelişimi değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunda, Barthel indeksi, Brunnstrom üst ekstremit motor evre, Motricity indeksi, parmak vurum hızı, motor izlem ölçeğinin hareket kalitesi ve miktarı alt ölçek skorlarının tedavi sonu ve son kontrol değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görülürken Ashworth üst ekstremit spastisite evresinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. (**Tablo 11**).

Kontrol grubunda ise, Motricity indeksi, motor aktivite izlem ölçeğinin hareketin kalitesi ve miktarı alt ölçek skorlarının tedavi sonu ve son kontrol değerleri ile Barthel indeksi, Brunnstrom el motor evre ve parmak vurum hızı ölçeklerinin son kontrol skorlarının başlangıca göre anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (**Tablo 11**).

Elektrofizyolojik parametreler incelendiğinde; çalışma grubunda, lezyonlu hemisferin uyarımı ile elde edilen MUP latansının tedavi sonu ve son kontrol değerleri ile SMİZ son kontrol değeri başlangıca göre anlamlı düzeyde azalırken lezyonlu hemisfer MUP amplitüdünün son kontrol değeri ile sağlam hemisfer iME'nin tedavi sonu değerinin başlangıca göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. (**Tablo 12**). Tedavi sonunda lezyonlu hemisfer iME'sinde %7,06'lık (3,5) bir azalma olurken, sağlam hemisfer iME'sinde %15,17'lik (5,5) bir artış olmuştur.

Kontrol grubundaki elektrofizyolojik parametreler incelendiğinde, lezyonlu hemisfer iME son kontrol değeri ile SMİZ tedavi sonu değerinin başlangıca göre anlamlı düzeyde azalırken, sağlam hemisfer MUP latans ile iME değerlerinin tedavi sonu değerlerinin başlangıca göre anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (**Tablo 12**).

Daha sonra iki grup arasındaki farklar incelenmiştir. Sadece Brunnstrom üst ekstremit motor evre son kontrol skorunun başlangıç skoruna göre çalışma grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla gelişme gösterdiği saptanmıştır ($p=0,02$). Tedaviye yanıtı bağlı zamansal değişimler arasındaki farklar **Tablo 11 ve 12**'de verilmiştir.

Tablo 11: Klinik parametrelerin tedaviye yanıt açısından grup içi zamansal değişimi

Parametre	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p***
	Fark (% değişim)*	p**	Fark (% değişim)*	p**	
Barthel (0) – Barthel (1)	5 (%6,32)	0,01	4,38 (%5,11)	0,06	0,74
Barthel (0) - Barthel (2)	6,25 (%7,89)	0,01	5,63 (%6,57)	0,04	0,90
Brunnstrom üst (0)-Brunnstrom üst (1)	0,5 (%14,63)	0,01	0,13 (%3,23)	0,32	0,09
Brunnstrom üst (0)-Brunnstrom üst (2)	0,67 (%19,51)	<0,001	0,13 (%3,23)	0,32	0,02
Brunnstrom el (0) - Brunnstrom el (1)	0,17 (%5,26)	0,16	0,25 (%5,88)	0,16	0,66
Brunnstrom el (0) - Brunnstrom el (2)	0,42 (%13,16)	0,06	0,63 (%14,71)	0,03	0,31
Ashworth üst (0) –Ashworth ust (1)	-0,67 (%-38,1)	0,01	-0,25 (%-18,18)	0,32	0,23
Ashworth üst (0) –Ashworth ust (2)	-0,5 (%-28,57)	0,03	-0,38 (%-27,27)	0,08	0,75
Ashworth el (0) –Ashworth el (1)	-0,25 (%-21,43)	0,08	-0,13 (%-25)	0,32	0,50
Ashworth el (0) –Ashworth el (2)	-0,42 (%-35,71)	0,06	-0,13 (%-25)	0,32	0,28
Motricity(0) – Motricity (1)	11,75 (%20,58)	<0,001	9 (%13,66)	0,03	0,51
Motricity(0) – Motricity (2)	16,58 (%29,05)	0,01	9,63 (%14,61)	0,03	0,17
Parmak vurum (0) –Parmak vurum (1)	3,33 (%51,28)	0,04	2,5 (%19,42)	0,07	0,65
Parmak vurum (0) –Parmak vurum (2)	4 (%61,54)	0,03	5,5 (%42,72)	0,02	0,37
MAİ miktar (0) –MAİ miktar (1)	0,66 (%61,85)	<0,001	0,88 (%54,25)	0,01	0,14
MAİ miktar (0) –MAİ miktar (2)	0,84 (%79,12)	<0,001	1,31 (%80,76)	0,01	0,11
MAİ kalite (0) –MAİ kalite (1)	0,64 (%49,87)	<0,001	0,65 (%32,41)	0,01	0,76
MAİ kalite (0) –MAİ kalite (2)	0,89 (%68,73)	<0,001	1,05 (%52,41)	0,01	0,19

*: İlgili skordaki oluşan farkın başlangıca göre oluşturduğu değişikliğin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

** : Her bir grubun ayrı ayrı olarak grup içi zamansal değişim arasındaki karşılaştırmanın p değeridir.

***: Gruplar arası karşılaştırmadan elde edilen p değeridir.

0: Başlangıç skorları, 1: tedavi sonu skorları, 2: son kontrol skorları

Barthel: Barthel indeks skoru, Brunnstrom: Brunnstrom motor evre, Ashworth: Ashworth spastisite evresi, Motricity indeksi, Parmak vurum: Parmak vurum hızı, MAİ miktar: Motor izlem ölçeği hareketin miktarı skoru, MAİ kalite: Motor izlem ölçeği hareketin kalitesi skoru

Tablo 12: Elektrofizyolojik parametrelerin tedaviye yanıt açısından grup içi zamansal değişimi

Parametre	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p***
	Fark (% değişim)*	p**	Fark (% değişim)*	p**	
M latans lezyon (0)-M latans lezyon (1)	-1,75 (%-6,25)	0,01	-0,7 (%-2,43)	0,14	0,35
M latans lezyon (0)-M latans lezyon (2)	-2,25 (%-8,04)	0,02	-0,18 (%-0,61)	0,67	0,12
M amp lezyon (0)-M amp lezyon (1)	0,09 (%7,32)	0,20	-0,33 (%-26,28)	0,67	0,12
M amp lezyon (0) - M amp lezyon (2)	0,37 (%31,07)	0,02	0,06 (%4,76)	0,33	0,91
iME lezyon (0) – iME lezyon (1)	-3,5 (%-7,06)	0,23	-0,87 (%-1,79)	0,17	0,59
iME lezyon (0) – iME lezyon (2)	-3,83 (%-7,73)	0,16	-1,88 (%-3,85)	0,04	0,33
SMİZ lezyon (0) – SMİZ lezyon (1)	-1,33 (%-9,48)	0,11	-1,49 (%-9,56)	0,03	0,70
SMİZ lezyon (0) – SMİZ lezyon (2)	-1,9 (%-13,59)	0,03	-0,69 (%-4,42)	0,26	0,44
M latans sağlam (0)-M latans sağlam (1)	0,27 (%1,28)	0,45	1,09 (%5,49)	0,01	0,08
M latans sağlam (0)–M latans sağlam (2)	0,38 (%1,84)	0,21	0,74 (%3,72)	0,20	0,94
M amp sağlam (0) - M amp sağlam (1)	-0,03 (%-1,09)	0,67	-0,52 (%-15,13)	0,11	0,26
M amp sağlam (0) - M amp sağlam (2)	0,4 (%13,21)	0,21	0,04 (%1,06)	0,80	0,30
iME sağlam (0) – iME sağlam (1)	5,5 (%15,17)	0,02	3,25 (%8,58)	0,04	0,43
iME sağlam (0) – iME sağlam (2)	1,75 (%4,83)	0,33	-0,75 (%-1,98)	0,87	0,59
SMİZ sağlam (0) – SMİZ sağlam (1)	-0,18 (%-2,22)	0,69	0,69 (%9,91)	0,29	0,26
SMİZ sağlam (0) – SMİZ sağlam (2)	0,47 (%5,91)	0,14	0,52 (%7,57)	0,31	0,79

*: İlgili skorlardaki oluşan farkın başlangıca göre oluşturduğu değişikliğin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

0: Başlangıç skorları, 1: tedavi sonu skorları, 2: son kontrol skorları

Lezyon: Lezyonlu hemisferin uyarımı ve kontralateral elden kayıtlarla elde edilen veriler

Sağlam: Sağlam hemisferin uyarımı ve kontralateral elden kayıtlarla elde edilen veriler

M: Motor uyandırılmış potansiyel, amp: amlitüd, iME: istirahat motor eşik, SMİZ: santral motor iletim zamanı.

Elektrofizyolojik Parametrelerin Klinik Parametreler Açısından Prediktif Değerinin Araştırılması

rTMS uygulanan gruptaki hastalara ait her bir klinik parametredeki başlangıç ile tedavi sonu arasındaki tedaviye bağlı gelişme açısından elektrofizyolojik parametrelerin prediktif değeri araştırılmıştır.

Başlangıç iME değerinin her bir birim düşük oluşu, tedavi etkisi ile Ashworth el spastisite skorunda 0,03 birim düşüş için prediktif olarak anlamlı bulunmuştur. Ashworth el skorundaki her bir birim değişimin %28'inin başlangıç iME'deki değişimle açıklanabildiği sonucuna varılmıştır. **(Tablo 13)**

Başlangıç SMİZ değerinin her bir birim düşük oluşu, tedavi etkisi ile parmak vurum hızında 0,8 birim artış için prediktif olarak anlamlı bulunmuştur. Parmak vurum hızındaki her bir birim değişimin %20'sinin başlangıç SMİZ'deki değişimle açıklanabildiği sonucuna varılmıştır. **(Tablo 13)**

rTMS uygulanan gruptaki tedavi etkisi ile klinik ve elektrofizyolojik parametrelerde olan değişim incelendiğinde; SMİZ ve Brunnstrom üst ekstremité evresi değerlerinin başlangıç ile tedavi sonu değişimleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($r=0,58$; $p=0,048$). Yani tedaviye bağlı SMİZ değerindeki azalma ile Brunnstrom üst ekstremité evresindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 13. Elektrofizyolojik parametrelerin klinik gelişim açısından prediktif değerleri

Bagımlı değişken	Bağımsız değişken	Estimate	Standart error	t- değeri	R-square	Adjusted R-square
Ashworth el (0) – Ashworth el (1)	iME lezyon (0)	-0,03	0,012	-2,29	0,34	0,28
Parmak vurum (0) – Parmak vurum (1)	SMİZ lezyon (0)	-0,8	0,42	-1,9	0,27	0,20

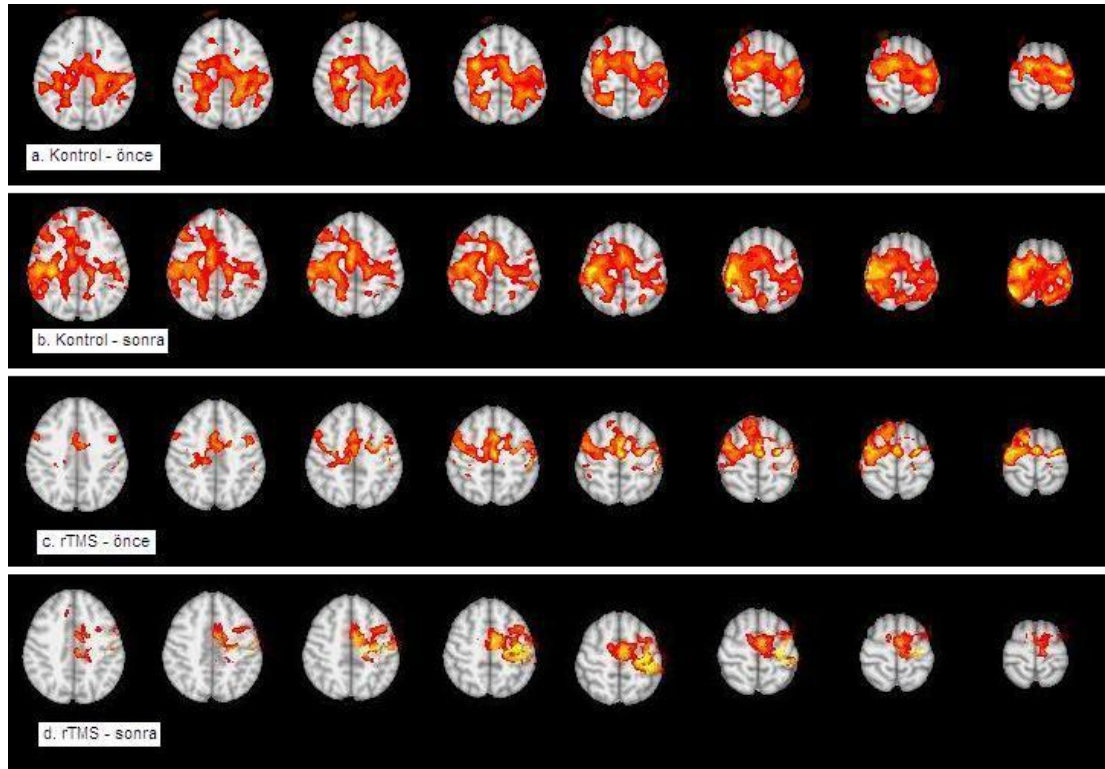
0: Başlagıç skorları, 1: tedavi sonu skorları

Parmak vurum: Parmak vurum hızı; Ashworth el: Ashworth el spastisite evresi

fMRG ile Değerlendirme Sonuçları

Tüm hastalara fMRG çekilmiş olup 5'i çalışma grubundan ve diğer 5'i de kontrol grubundan olmak üzere toplam 10 hastada başarılı olarak fonksiyonel görüntüler elde edilebilmiştir. Çalışma grubunda lateralizasyon indeksi tedavi öncesi 0,27 iken 5 gün rTMS uygulaması sonrası -0,48 olurken kontrol grubunda tedavi öncesi 0,05 iken tedavi sonunda 0,17 saptanmıştır. Görülmüştür ki, sağlam hemisfere 1 Hz %90 iME şiddetinde rTMS uygulanması ile sağlam hemisferdeki aktivite belirgin olarak baskılanmakta ve aktivite baskın olarak lezyonlu hemisferde oluşmaktadır.

Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fMRG aktivasyon paternleri



Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası el bileği fleksiyon ekstansiyonu sırasındaki fMRG aktivasyon paternleri. (a, b) Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası (b) aktivasyon paternleri. (c, d) Çalışma (rTMS) grubundaki hastaların tedavi öncesi (c) ve tedavi sonrası (d) aktivasyon paternleri.

rTMS uygulaması sonrası fMRG ile analizde, çalışma grubunda sağlam hemisferde primer motor korteks ve premotor kortekste belirgin olarak aktivite azalışı tespit edilirken, lezyonlu hemisferde primer motor korteks, premotor korteks ve primer somatosensoryel kortekste belirgin olarak aktivite artışı saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Transkraniyal manyetik stimölasyon ile elde edilen motor uyandırılmış potansiyellerin önemi, inmeli hastalarda prognozun öngörölmesi ve klinik progresyonun objektif olarak gösterilebilmesindeki yeri son yıllarda sık olarak araştırılmaktadır. İnmeli hastalarda MUP latansının ve SMİZ'in önemli derecede uzadığı, MUP amplitüdünün azaldığı ve motor eşğin arttığı bilinmektedir (50). Bu çalışmada da kronik dönemde iskemik inmeli hastalarda lezyonlu hemisfer ve sağlam hemisferden elde edilen elektrofizyolojik değerler karşılaştırıldığında, lezyonlu tarafta MUP latansının ve SMİZ'in belirgin olarak uzadığı, MUP amplitüdünün anlamlı düzeyde azaldığı ve iME'nin yükseldiğı tespit edilmiştir.

Elektrofizyolojik parametrelerin prognozu öngörme ve klinik gelişimin objektif dökümantasyonundaki değerlerini anlamak için öncelikle klinik ve fonksiyonel durum ile ilişkileri iyi tanımlanmalıdır. Bu çalışmada lezyonlu hemisferden elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin klinik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde parmak vurum hızı ve Brunnstrom el motor evresi ile tüm elektrofizyolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu klinik skorların daha iyi sonuçları daha kısa MUP latansı ve SMİZ ile, daha düşük iME ile ve daha yüksek amplitüd ile iyi derecede ilişkili bulunmuştur. Bunlara ek olarak, Motricity üst ekstremité skoru ile MUP amplitüdü arasında iyi derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Daha önce subakut ve kronik dönemdeki inmeli hastalarda yapılmış bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak inmeli hastalarda daha küçük amplitüdlü MUP ile azalmış el motor fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine bu çalışmada, düşük motor eşik ile daha iyi el motor becerisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (51).

Günlük yaşam aktivitelerini değerlendirme ölçeğı olan Barthel indeks skoru ile elektrofizyolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak üst ekstremitenin günlük gerçek yaşam içinde kullanımını miktar ve kalite açısından araştırmak ve izlemek üzere oluşturulmuş yüzyüze görüşme ölçeğı MAİ'nin MUP amplitüdü ile arasında pozitif, iME ile arasında negatif orta-iyi derecede korelasyon

saptanmıştır. Burada MAİ'nin belirli aktivitelere spesifik olması ve görüşmeye dayalı olmasından dolayı daha duyarlı sonuçlara olanak vermesinin rolü olabilir.

Fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte, inme sonrası sağlam beyin dokusunda aktivitesi artmış bölgeler gösterilmiştir. Sağlam beyin dokusunaki artmış aktivite bazı bölgelerde iyileşmeyi sağlayan adaptif kortikal reorganizasyonu temsil ederken bazı bölgelerde de fonksiyonel gelişimi suprese eden maladaptif reorganizasyonu temsil edebilir (5). İpsilezyoner primer motor kortekste artmış aktivitenin motor iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmişse de kontralezyoner hemisferdeki değişikliklerin rolü henüz netleşmemiştir. Yakın zamanlı çalışmalar, kontralezyoner motor korteksin iyileşmeye katkıda bulunmadığı ve hatta anormal transkallozal inhibisyon sonucu ortaya çıkan disinhibisyona bağlı aktivite artışı olduğu ve ipsilezyoner korteksi inhibe ettiğini göstermiştir (52-55). Bu bağlamda, inme sonrası motor fonksiyonel özürllülüğe, hasarlı motor kortekste kaybın yanı sıra, sağlam motor kortekste anormal aktivitenin de katkıda bulunabileceği ve kontralezyoner motor kortekste aktivitenin azaltılarak düzenlenmesinin motor iyileşmeye fayda sağlayabileceği ileri sürülmektedir (5). Maeda ve ark. yaptıkları araştırmada motor kortekse 1 Hz'lik düşük frekanslı rTMS uygulamasının aktiviteyi azaltarak düzenlediğini göstermişlerdir (56).

Bu çalışmada seçilen rTMS protokolü nispeten daha güvenli bir yöntem olarak tanımlanmış olan kontralezyoner hemisfere 1 Hz düşük frekanslı uygulamadır. Daha önce düşük frekanslı uygulama ile yapılmış çalışmalarda iME'nin %90-150'si aralığında ve 10-30 dakika süren çeşitli uygulamalar denenmiştir (35). Bu çalışmaların çoğunda sekiz şeklindeki koil kullanılmıştır. Bu çalışmada, 5 günlük rTMS uygulamasının ilk günü iME belirlenmiş ve sonraki tüm uygulamalarda bu ölçümde elde edilen iME'nin %90'ı şiddetinde uygulama parabolik koil ile yapılmıştır. Bu seçimde hasta uyumunu artırmak esas alınmıştır. Süre olarak ise önceki çalışmalarda en sık tercih edilmiş olan 20 dakikalık (1200 atım) uygulama tercih edilmiştir. Tedavi protokolü sonucunda rTMS grubunda motor ve günlük yaşam aktivite performansı değerlendirmelerinde Brunnstrom el evresi haricinde tüm değerlendirmelerde istatistikel anlamlı gelişme oldu. Kontrol grubunda ise bazı motor ve günlük yaşam aktivite değerlendirmelerinde gelişme görülmüş, ancak

spastisite de istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine varan bir gelişme gözlenmemiştir. Gruplardaki değişim farkları açısından yapılan karşılaştırmada ise, son kontrol üst ekstremite Brunnstrom motor evresi rTMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla gelişmiştir. Bununla birlikte, çalışma grubunun Brunnstrom üst ekstremite motor evre, Ashworth üst ekstremite, parmak vuru hızı skorlarının tedavi sonu değerleri ile Ashworth el, Motricity skorlarının son kontrol değerleri kontrol grubundan belirgin olarak daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. rTMS uygulanan grupta lezyonlu tarafta MUP latansında ve SMİZ'de anlamlı bir kısalma olurken, amplitütte anlamlı bir artış olmuştur. Bunlara ek olarak, lezyonlu tarafa ait iME %7 azaldığı ve bu azalmanın tedavi sonrası 2. haftada da devam ettiği gözlenmiştir. Sağlam hemisfere ait iME'nin tedavi sonunda %15 arttığı gözlenmiştir.

Takeuchi ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik dönemde (≥ 6 ay) iskemik subkortikal infraktlı 20 hastayı, rTMS ve taklit rTMS grubu olarak, iki gruba bölmüşlerdir. Tek seans 1 Hz frekansta, %90 iME şiddette, 25 dk rTMS uygulamasının anlamlı şekilde çimdikleme hızında artış yaptığını ve bunun yanında kontralezyoner hemisferde MUP amplitüdünde azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir (55). Bizim çalışmamızda ise lezyonlu hemisfer MUP amplitüdünde etkilenmiş el motor performansındaki artışa paralel olarak tedavi sonunda ve 2. hafta kontrolünde sırasıyla %7 ve %31 artış saptanmıştır. Fregni ve ark. kronik inmeli 15 hastalık çalışmalarında (10 gerçek rTMS, 5 taklit rTMS) 1 Hz frekansta %100 iME, 20 dakikalık uygulamayı, sekiz şekilli koil kullanarak, günde bir seanstan 5 gün yapmışlardır. Tedavi öncesi, tedavi sonu ve tedaviden 2 hafta sonra hastaları değerlendirmişler ve rTMS uygulanan grupta Jebsen Taylor testi, Purdue pegboard testi ile değerlendirdikleri motor fonksiyonlarda birinci ve ikinci günlerde başlayıp ikinci haftaya kadar süren anlamlı ilerleme bulmuşlardır. Aynı zamanda, beşinci tedavi uygulaması sonunda rTMS grubunda iME'te %13.5 azalma saptamışlardır (57). Boggio ve ark. bir olgu sunumunda kontralezyoner hemisfere sekiz şekilli koil ile 1 Hz, %100 iME, 20 dk uygulama sonrası etkilenmiş el fonksiyonlarında gelişme ve kontralezyoner iME'de %8'lik bir artış bildirmiştir (58). Bu çalışmalar ile bizim çalışmamız, düşük frekans, düşük şiddet ve süresi itibarı ile ve elde edilen klinik sonuçlar ve elektrofizyolojik gelişme açısından birbirine çok benzemektedir. Aradaki

fark bizim çalışmamızda parabolik koil onların sekiz şekilli koil kullanmasıdır. Ancak sonuçlar bunun etkinlik açısından bir fark yaratmadığını düşündürmektedir. Defotakis ve ark. 12 iskemik inmeli hastaya 1 Hz frekansta, %100 iME, 10 dakika sekiz şekilli koil ile rTMS uygulamışlar, kavrama - kaldırma etkinliği ve hızı ile değerlendirdikleri el becerisinde anlamlı artış saptamışlardır (59).

Çalışmamızda dikkat çekici olarak, rTMS grubunda spastistede anlamlı düzeyde azalma olup üst ekstremitedeki azalma istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine de erişmiştir. Literatürde rTMS'nin spastisite üzerine etkisi ile ilgili çok fazla literatür bulunmamaktadır. Mally ve Dinya yakın zamanlı bir çalışmada, TMS cihazının maksimum çıkış gücünün %30'u (2.3 T) ile her bir uygulamada 100 stimulus olmak üzere, sirküler koil ile 1 Hz frekansta günde 2 seanstan 5 gün boyunca uygulama yapmışlardır (toplam 64 hastayı 4 gruba bölerek). Uygulama yerini, EMG ile iME ölçümü yapmaksızın, hedef kasta gözle görülebilir kontraksiyon saptayarak tespit etmişlerdir. Sonuçta, hem lezyonlu hem de sağlam hemisfer uyarımı ile spastisite de gerileme olduğunu ancak motor hareketlerde artışın sadece sağlam hemisferin uyarımı ile elde edildiğini bildirmişlerdir (60).

Tüm bu çalışmalar, kontalezyoner hemisfere düşük frekanslı, düşük amplitüdlü rTMS uygulamasının anlamlı klinik ve elektrofizyolojik gelişim sağladığını göstermektedir ve bizim çalışmamızdaki ilk veriler de parabolik koil ile önceki çalışmalarda kullanılmış olan sekiz şekilli koile benzer etkinlik sağlanabileceğini destekler niteliktedir.

rTMS uygulanan grupta fMRG ile yapılan incelemede başlangıçta el bilek hareketi sırasında beyinde bilateral yaygın aktivasyon artışı dikkat çekicidir. rTMS tedavisi ile sağlam hemisferde primer motor korteks ve premotor kortekste anlamlı aktivite azalmasının klinik ve elektrofizyolojik gelişmeye eşlik etmesi, sağlam hemisferdeki başlangıçta tespit edilen artmış aktivitenin maladaptif reorganizasyon olabileceği görüşünü desteklemektedir. rTMS uygulaması sonunda, klinik ve elektrofizyolojik gelişmelere paralel olarak fMRG'de lezyonlu hemisferde de primer motor korteks, premotor korteks ve primer somatosensoryel kortekste de artmış aktivasyon saptanmıştır. Beyindeki aktivasyon lateralizasyonunun belirgin olarak lezyonlu hemisfere kayması dikkat çekici bir gelişmedir. Bu durum Machado ve

ark.nın 2008 yılında yaptıkları derlemede belirttikleri, rTMS'nin maladaptif kortikal plastisitesyi baskılayıp adaptif kortikal plastisiteye kolaylaştırıcı etki yaptığı görüşü ile de uyumludur (5). Benzer bir çalışmada (inme sonrası 4 hafta-4 ay arası dönemde 15 iskemik inmeli hasta) kontralezyoner hemisfere düşük frekanslı rTMS (1 Hz, %100 iME, 10 dakika) uygulanmıştır. fMRG ile analizinde etkilenmiş elin hareketi ile kontralezyoner primer ve non-primer motor alanlarda aşırı aktivitenin azaldığı ve aktivitenin lezyonlu hemisferde odaklandığı gösterilmiştir (61). Başka bir çalışmada (7 kronik iskemik hasta), bizim çalışmamıza benzer şekilde etkilenmiş eli odak alan ve bizden farklı olarak sağlam eli kısıtlayan 2 haftalık ev egzersiz programı sonrası beyin aktivasyonu fMRG ile analiz edilmiştir. Ev egzersiz programı sonrası etkilenmiş el fonksiyonlarındaki gelişmeye paralel olarak lezyonlu hemisferde premotor korteks ve sekonder somatosensoryel kortekste fMRG aktivitesinde anlamlı artış saptamışlardır (62). Elde edilen sonuçlar rTMS ile sağlam hemisferdeki aktivite artışının baskılanması ile motor gelişim sağlanmasını destekler niteliktedir.

Daha önceki çalışmalarda, özellikle erken dönemde kortikal uyandırılmış potansiyellerin prognoz açısından önemi ve hasta takibindeki değeri birçok kez incelenmiştir. Erken dönemde MUP elde edilebilmesi iyi prognoz açısından prediktif olarak değerli bulunurken MUP elde edilememesi kötü prognoz açısından prediktif bulunmamıştır. Ancak inme sonrası 3-6. haftalarda hala alınamayan MUP'un kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (50). Yine başka bir çalışmada, 33 hasta inme sonrası 3. gün ve 2. ay TMS ile değerlendirilmiş ve klinik gelişim ile korelasyonu incelenmiştir. Erken dönemde normal veya gecikmiş SMİZ'in iyi prognoz ile, SMİZ alınamamasının ise kötü prognoz ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Kronik dönemdeki inmeli hastalarda prognoz tayini konusunda yeterli bilgi birikimi henüz oluşmamıştır. Ancak, kronik dönemdeki hastalarda rehabilitasyon hedeflerini daha net belirleyebilmek ve hastaların takip ve değerlendirmelerinde objektif kriterler oluşturmak adına bu verilerin katkısı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle rTMS gibi nöromodülatör tekniklerin uygulamaya girmesi ile birlikte bu konuda daha özgün bilgilere gereksinim ortaya çıkmıştır. Genel prognostik değerlendirme yanı sıra rTMS gibi yeni tedaviler açısından da gerek klinik gerekse elektrofizyolojik parametrelerin prediktif değerleri gelecekteki araştırma alanları olarak karşımıza çıkmaktadır. Stinear ve ark.

tarafından yapılan bir çalışmada (17 kronik hasta), gelişme potansiyeli daha düşük olsa da, inmeden 3 yıl sonra bile MUP elde edilebilen hastalarda anlamlı fonksiyonel kazançlar olabildiği bildirilmiştir (49). Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar kronik dönemde ve TMS ile MUP elde edilebilen bireylerden oluşmaktadır. rTMS uygulanan grupta daha düşük iME ve SMİZ değerleri sırası ile spastisite ve motor gelişimde daha iyi klinik sonuçlar açısından prediktif olarak değerli bulunmuştur. Buna ek olarak, üst ekstremitedeki motor gelişim ile SMİZ'deki kısalma arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, rTMS tedavisi öncesi daha düşük iME ve SMİZ değerleri olan hastalarda spastisite ve motor beceri açısından daha fazla gelişim beklenebileceği ve bu motor gelişimin SMİZ ile izlemi objektif olarak dökümanite edilebileceği şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, bu çalışmadaki hasta sayısı bu verileri genellemek için yeterli değildir. Ancak bu sonuçlar gelecekteki çalışmalar için önemli ön veriler sunması açısından değerlidir.

Sonuç olarak, inme sonrası kronik dönemdeki hastalarda fonksiyonel durum ile TMS ile ölçülen elektrofizyolojik parametreler (MUP latansı, MUP amplitüdü, iME ve SMİZ) arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Spastisite ile MUP amplitüdü arasındaki negatif ilişki dikkat çekicidir. Kontralezyoner hemisfere parabolik koil ile uygulanan düşük frekanslı rTMS, etkilenmiş üst ekstremitede anlamlı motor ve fonksiyonel gelişme sağlamaktadır. rTMS uygulamasına alınacak yanıt bakımından başlangıçta daha düşük iME spastisitedeki azalma açısından, daha kısa SMİZ ise motor gelişim potansiyeli açısından prediktif olarak değerli bulunmuştur. Bunlara ek olarak, SMİZ'deki kısalma ile üst ekstremit motor gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu veriler rehabilitasyon sürecinde hedeflerin daha gerçekçi bir zeminde belirlenebilmesi ve hastaların objektif kriterlerle takip edilebilmesi açısından değerli olabilir. Bunlar kesin net sonuçlar olmamakla birlikte, direkt olarak kortikal nöromodülatör etki ile nörorehabilitasyonda yeni ufuklar açan rTMS uygulaması için gelecek çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Caplan LR. (2006). *Stroke*. Introduction: Why is stroke so important. Demos medical publishing, New York, p1-8.
2. Nascimbeni A, Gaffuri A, Imazio P. (2006). Motor evoked potentials: prognostic value in motor recovery after stroke. *Functional Neurology*, 21(4):199-203.
3. Mark VW, Taub E, Morris DM. (2006). Neuroplasticity and constraint-induced movement therapy. *Eura medicophys*, 42:269-84.
4. Hiscock A, Miller S, Rothwell J, Tallis RC, Pomeroy VM. (2008). Informing dose-finding studies of repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor function: a qualitative systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*, 22:228-249.
5. Machado S, Bittencourt J, Minc D, Portella CE, Velasques B, Cunha M, Budde H, Basile LF, Chadi G, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. (2008). Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. *Functional Neurology*, 23(3):113-122.
6. Caplan LR. (2006). *Stroke*. What is stroke? What are the causes? What are the different kinds of stroke? Demos medical publishing, New York, p1-8. p9-20
7. Aho K, Harmsen S, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. (1980). Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*; 58(1):113-130.
8. Hildick-Smith M. (2003). Medical Aspects of Stroke. In “Stroke Rehabilitation A Collaborative Approach. Ed: Robert Fawcus, Blackwell Publishing Company, Oxford UK. p.15-27.
9. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schaedlich H, Suzuki K, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. (1995). Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA stroke study. World Health Organisation monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Stroke*, 26:355-360.
10. Shah MV. (2006). Rehabilitation of the older adult with stroke. *Clin Geriatr Med*. May 22(2): 469-89.
11. Harvey RL, Roth EJ, Yu D. (2007). Rehabilitation in Stroke Syndromes. In: Physical Medicine and Rehabilitation. Ed: Braddom RL, 3rd ed, Elsevier Inc, Philadelphia, p.1175-1212
12. Garraway WM, Whisnant JP, Drury I. (1983). The changing pattern of survival following stroke. *Stroke*, 14 (5):699-703.
13. Ünüvar N, Mollahalioğlu S, Yardım N, Başara BB, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. (2006). Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha

Merkezi Başkanlığı, Ankara Türkiye. (<http://www.hm.saglik.gov.tr>, Erişim tarihi: 22 Şubat 2010).

14. Brandstater ME. (1998). Stroke rehabilitation. In *Rehabilitation Medicine principles and practice*. Ed: DeLisa JA, 3rd ed, Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, p.1165-1189.
15. Caplan LR. (2009). Diagnosis and clinical encounter. In: *Caplan's Stroke: A clinical approach*. 4th ed, Saunders-Elsevier, p.64-86.
16. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Shrman DG. (2002). Transient ischemic attack—Proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 347:1713-1716.
17. Waxman SG. (1999). *Correlative Neuroanatomy*. 24th ed. McGraw-Hill Companies. *Korrelatif Nöroanatomi* (2002), Çeviren: Yıldırım M. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, s:168-187.
18. Dinçer K. (2000). İnme. İçinde: *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*, Beyazova, Gökçe-Kutsal (eds). Güneş Kitabevi. Ankara. s:1935-1950.
19. Nance PW, Meythaler JM. (2007). Spasticity Management. In: *Physical Medicine and Rehabilitation*. Ed: Braddom RL. 3rd ed, Elsevier Inc, Philadelphia. p.651-667.
20. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. (2005). Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 27 (1-2):7-18.
21. Victor M, Ropper AH. (2002). Cerebrovascular diseases. In *Adams and Victor's manual of neurology*. McGraw-Hill Companies. New York. p.295-322.
22. Horner J, Massey EW. (1988). Silent aspiration following stroke. *Neurology*, 38:317-319.
23. Lanska DJ. (2009). The historical origins of stroke rehabilitation. In: *Stroke recovery and rehabilitation*. Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, Zorowitz RD (Eds). Demos medical Publishing. New York. p. 3-30.
24. Carr JH, Shepherd RB. (2003). Brain reorganization, the rehabilitation environment, measuring outcomes. In: *Stroke Rehabilitation: Guidelines for Exercise and Training to Optimize Motor Skill*. Elsevier Science Limited. London, p.4-32
25. Nudo RJ. (2009). The mechanisms and neurophysiology of recovery from stroke. In: *Stroke recovery and rehabilitation*. Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, Zorowitz RD (Eds). Demos Medical Publishing. New York, p.123-134.
26. Barker AT. (2002). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Eds). Oxford University Press Inc, New York, p.3-17.
27. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. (2002). Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Eds). Oxford University Press Inc. New York. p.18-29.

28. Kobayashi M, Pascual-Leone A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2:145-56.
29. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Y Katayama, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91:79-92.
30. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 119:504-32.
31. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117:847-858.
32. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*, 133:425-430.
33. Wassermann EM. (2002). Safety and side effects of transcranial magnetic stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. In: Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Eds). Oxford University Press Inc. New York, p.39-49.
34. Hotermans C, Peigneux P, Moonen G, Noordhout AM, Maquet P. (2007). Therapeutic use of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke*, 38:253.
35. Edwards D, Fregni F. (2008). Modulating the healthy and affected motor cortex with repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke: Development of new strategies for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation* 23:3–14.
36. Akgün K, Akarımak Ü. (2004). Klinik değerlendirme. İçinde: Tıbbi rehabilitasyon. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Eds). 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. s.117-158.
37. Tyson SF, Chillala J, Hanley M, Selley AB, Tallis RC (2006). Distribution of weakness in the upper and lower limbs post stroke. *Disabil Rehabil*, 28:715-719.
38. Safaz I, Yilmaz B, Yaşar E, Alaca R. (2009). Brunnstrom recovery stage and motricity index for the evaluation of upper extremity in stroke: analysis for correlation and responsiveness. *Int J Rehabil Res*, Sep 32(3):228-31.
39. Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Marque P, Pariente J, Albucher JF, Berry I, Chollet F. (2007). Prognostic Value of fMRI in Recovery of Hand Function in Subcortical Stroke Patients. *Cerebral Cortex*, 17:2980-2987.
40. Uswatte G, Taub E, Morris D, Light K, Thompson PA. (2006). The Motor Activity Log-28 Assessing daily use of the hemiparetic arm after stroke. *Neurology* 67:1189-1194.

41. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, Kilac H, Tongur N, Taub E. (2010) Turkish adaptation of Motor Activity Log 28. *Turk J Phys Med Rehab*,56:1-5.
42. Peeters R, Sunaert S. (2007). Clinical BOLD fMRI: artifacts, tips and tricks. In *Clinical Functional MRI* . Ed: Stippich C. Springer books, Heidelberg, p. 227-249.
43. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, DeLuca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy R, Saunders J, Vickers J, Y Zhang, De Stefano N, Brady JM, and Matthews PM. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1):208-219.
44. Woolrich MW, Behrens TE, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. (2004). Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage*, 21:1732-47.
45. Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12:900-18.
46. Jenkinson M and Smith SM. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5:143-156.
47. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, and Smith S. (2002). Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17:825-841.
48. Andersson LR, Jenkinson M, and Smith SM. (2007). Non-linear optimisation. *FMRIB technical report TR07JA1*. (<http://fmrib.ox.ac.uk>, Erişim tarihi: 22 şubat 2010)
49. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 130,170-180.
50. Lissens MA. (2010). Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation medicine. In: *Practical Guide on Electrodiagnosis*. Akyüz G, Tanrıdağ T, Türkdoğan D, Gündüz H. (Eds). Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. p.319-322.
51. Brouwer BJ, Schryburt-Brown K. (2006). Hand function and motor cortical output poststroke: are they related? *Arch Phys Med Rehabil*, 87(5):627-634.
52. Ward NS, Cohen LG. (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neur*, 61:1844-1848.
53. Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallet M, Cohen LG. (2003). Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol*, 54:464-472.
54. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55:400-9.

55. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*, 36:2681-6.
56. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111: 800–805.
57. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. (2006). A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*, 37(8):2115-22.
58. Boggio PS, Alonso-Alonso M, Mansur CG, Rigonatti SP, Schlaug G, Pascual-Leone A, Fregni F. (2006). Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke. *Am J Phys Med Rehabil*, 85(11):927-30.
59. Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. (2008). Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol*, 211(2):407-12.
60. Mally J, Dinya E. (2008). Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Research Bulletin*, 76:388-395.
61. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink GR. (2008). Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol*, 65(6):741-747.
62. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. (2002). Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*, 125:2731-2742.
63. Dominkus M, Grisold W, Jelinek V. (1990). Transcranial electrical motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *J Neurol neurorsurg Psychiatry*, 53(9):745-748.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/482
İLGİ :

29.06.2009

Sayın : Yrd.Doç.Dr. Engin ÇAKAR

MAR-YÇ-2009-0320 protokol nolu “ Kronik dönemdeki iskemik inmeye bağlı hemiplajik hastalarda repetitif transkranial manyetik stimülasyon beyindeki reorganizasyon sürecine ve elektrofizyolojik parametrelere etkisi” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ
Kişisel Bilgiler

Adı	Engin	Soyadı	Çakar
Doğum Yeri	BURSA	Doğum Tarihi	1975
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	
E-posta	cakar.engin@gmail.com	Tel	532 4407812

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği	2005
Lisans	GATA Tıp Fakültesi	1999
Lise	Maltepe Askeri Lisesi	1993

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Yardımcı Doçent	GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği	2007-Halen
Uzman Doktor	Kasımpaşa Deniz Hastanesi	2007-2007
Uzman Doktor	GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği	2005-2007
Uzmanlık Öğrencisi	GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği	2002-2005
Doktor	30 Yataklı İaşeli Revir 7. Mknz. P. Tug. Kağızman/KARS	2000-2002
Doktor	GATA Ankara ve Haydarpaşa Eğitim Hastaneleri	1999-2000

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
76	85							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı		46.481	

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Office	İyi
SPSS	İyi

ESERLER LİSTESİ

A. Uluslararası hakemli dergilerde (SCI-E) yayımlanan eserler

1. **Cakar E**, Taskaynatan MA, Dincer U, Kiralp MZ, Durmus O, Ozgöl A. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1309-14.
2. **Cakar E**, Dincer U, Kiralp MZ, Cakar DB, Durmus O, Kilac H, Soydan FC, Sevinc S, Alper C. Jumping combined exercise programs reduce fall risk and improve balance and life quality of elderly people who live in a long-term care facility. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46:59-67.
3. **Cakar E**, Dincer U, Kiralp MZ, Kilac H, Tongur N, Taub E. Turkish adaptation of Motor Activity Log-28. *Turk J Phys Med Rehab*. 2010;56:1-5.
4. **Cakar E**, Durmus O, Kiralp MZ, Dincer U. An unusual case of osteoid osteoma misdiagnosed as inflammatory joint disease and complex regional pain syndrome I. *Acta Reumatol Port*. 2009 -;34(4):670-671.
5. **Cakar E**, Dinçer U, Kiralp MZ, Dursun H, Tekin L, Ozçakar L. An underreported complication of ankylosing spondylitis: scoliosis. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(1):139-40.
6. Uzun G, **Cakar E**, Kiralp MZ, Carli A, Durmuş O, Senol MG, Mutluoğlu M, Uz O, Dinçer U, Ozçakar L. Neurological symptoms after a provocative dive: spinal DCS or anterior spinal artery syndrome? *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(10):898-9.
7. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Kilac H, Dursun H. The effectiveness of the conservative treatments of the carpal tunnel syndrome: splinting, ultrasound and low level laser therapies. *Photomed Laser Surg*, 2009;27(1):119-25.
8. Kiralp MZ, Dinçer Ü, **Çakar E**, Dursun H. Complex regional pain syndrome: epidemiologic features, treatment approaches, workday loss and return to work/disability ratios. *Turk J. Rheumatol*. 2009;24(1);1-5.
9. Ozçakar L, **Cakar E**, Kiralp MZ, Carli AB, Durmuş O, Dinçer U. Thoracic outlet syndrome in a patient with Poland syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1354-6.
10. Ozcakar L, **Çakar E**, Kiralp MZ, Dinçer Ü. Static and dynamic sonography: a salutary adjunct to electroneuromyography for cubital tunnel syndrome. *Surg Neurol*. 2009; 72(3):311-2.
11. Öztürk E, Dincer Ü, Sıldıroğlu O, **Cakar E**, Sönmez G, Mutlu H, Kiralp MZ, Basekim Ç, Dursun H, Kızılkaya E. Ankilozan spondilit hastalarında akciğer

- değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. *Romatizma* 2008;2:38-41.
12. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol* 2008;26:457-62.
 13. Dinçer Ü, Nacı B, **Cakar E**, Kiralp MZ, Dursun H. Triggering role of trauma on initiation of SAPHO syndrome: A case report. *Romatizma*, 2008;3: 106-108.
 14. Dinçer Ü, **Cakar E**, Kiralp MZ, Dursun H. Can Isotretinoin Induce Sacroiliitis: Three Cases. *Romatizma* 2008;23(4):157-9.
 15. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Dursun H. Assessment of sexual dysfunction in male patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:561-6.
 16. **Cakar E**, Dincer U, Kiralp MZ, Taskaynatan MA, Yasar E, Bayman EO, Ozgul A, Dursun H. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol* 2007;26:1607-13.
 17. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:423-30.
 18. Dincer U, Kiralp MZ, **Cakar E**, Yasar E, Dursun H. Caudal epidural injection versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain accompanied with radicular pain. *Joint Bone Spine* 2007;74:467-71
 19. Duman I, Dincer U, Taskaynatan MA, **Cakar E**, Tugcu I, Dincer K. Reflex sympathetic dystrophy: a retrospective epidemiological study of 168 patients. *Clin Rheumatol*, 2007;26:1433-7.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. **Cakar E**, Durmus O, Kilac H, Kaya H, Koksall O, Dincer U, Kiralp MZ. Falls in Chronic Post-Stroke Patients and Predictive Value of Functional Tests. 8th World Congress 2010. (poster - kabul edildi).
2. Yasar E, **Cakar E**, Durmus O, Tekin L, Dincer U, Kiralp MZ. The Effect of Ankle Foot Orthosis on Balance and Fall Risk of Post-Stroke Hemiplegic Patients: Preliminary Results. 8th World Congress 2010. (poster – kabul edildi)
3. **Cakar E**, Durmuş O, Dincer U, Kiralp MZ. Sexual disability in ankylosing spondylitis patients and communication abilities with partners and health professionals. 5. World Congress of ISPRM, Haziran 2009 (poster)

4. **Cakar E**, Durmuş O, Dincer U, Kiralp MZ, Kilac H, Soydan FC, Alper C. Effect of marital status on the elderly people life who live in a long term care facility in regards to health related quality of life, depression and fall risks. 5. World Congress of ISPRM, Haziran 2009 (poster)
5. Kiralp MZ, **Cakar E**, Dincer U, Durmus O. Effectiveness of the Physical Therapy Agents On Lumbar Spondylosis Treatment. 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. ABD. (sözlü sunum)
6. **Cakar E**, Durmuş O, Dincer U, Kiralp MZ. Work Disability in ankylosing spondylitis. 7. Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, Abstract Book Eylül 2008, (sözlü sunum).
7. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Kilac H, Dursun H. “Comparison of splinting plus ultrasound therapy, splinting plus low level laser therapy and only splinting in the treatment of carpal tunnel syndrome Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, Barcelona, 2007. (poster)
8. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Dursun H. “ Can isotretinoin induce sacroiliitis”, Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, Barcelona, 2007. (poster)
9. Dincer U, **Cakar E**, Kiralp MZ, Bozkanat E, Dursun H. “The pulmonary function tests in ankylosing spondylitis patients and relationship with clinical features and quality of life” Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, Barcelona, 2007. (poster)
10. Kiralp MZ, Dincer U, **Cakar E**, Taskaynatan MA, Ozgul A, Dursun H., “Sexual dysfunction in ankylosing spondylitis: Preliminary results”, Annual European Congress of Rheumatology, Vienna, 2005. (poster)
11. Kiralp MZ, Dincer U, **Cakar E**, Dursun H., “Experiences on complex regional pain syndrome type I: A retrospective assessment of 89 patients”, Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, Vienna, 2005. (poster)
12. Kiralp MZ, **Cakar E**, Oguzhan H, Dursun H. An epidemiologic study of chronic low back pain. Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, 2004. (poster).
13. Gunduz OH, Kiralp MZ, Yilmaz P, **Cakar E**, Ofluoglu D, Dursun H. Nerve conduction studies in ankylosing spondylitis patients. Abstract Book, Annual European Congress of Rheumatology, 2004. (poster)

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan eserler

1. **Çakar E**, Durmuş O, Dinçer Ü, Kıralp MZ. Periferik fasiyal sinir paralizisi: sevk zincirinde FTR'nin yeri ve rehabilitasyon sonuçları. *FTR Bil Der* 2009;12:117-21.
2. **Çakar E**, Sert G, Durmuş O, Dinçer Ü, Kıralp MZ. Aydınlatılmış onamın günümüzdeki yeri: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon pratiğindeki sık uygulamalar için örnekler eşliğinde. *FTR Bil Der* 2009;12:140-50.
3. **Çakar E**, Durmuş O, Dinçer Ü, Kıralp MZ. lipektomi ve abdominoplasti sonrası gelişen meralji parestetikanın FTR modaliteleri ile başarılı bir şekilde tedavisi. *FTR Bil Der* 2009;12:157-8.
4. **Çakar E**, Yaşar E, Taşkınatan MA, Balaban B, Alaca R, Möhür H. Proksimal femurun kemik mineral yoğunluğu ve radyolojik olarak zaman içindeki değişimlerinin araştırılması. *FTR Bil Der*. 2008;3:129-132.
5. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kıralp MZ, Dursun H., “Diplejik serebral palsili hastalarda Botulinum toksin uygulaması sonrasında fizyoterapi ve alt ekstremitte ortezinin etkinliğinin karşılaştırılması”, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2008;54:41-5
6. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kıralp MZ, Dursun H. Çarpan balığı (trakonya) ile yaralanmaya bağlı kompleks bölgesel ağrı sendromu: bir olgu nedeniyle. *FTR Bil Der*. 2008;1:27-29.
7. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kıralp MZ, Dursun H., “Subakut ve kronik inmede modifiye zorunlu kullanma tedavisinin üst ekstremitte fonksiyonlarına etkisi”, *Romatol Tıp Rehab*, (Basım aşamasında) (2008).
8. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kıralp MZ, Dursun H., “Bilateral eşzamanlı fasiyal sinir paralizisi: bir olgu sunumu”, *Romatol Tıp Rehab*, 2008;1:51-54.
9. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kıralp MZ, Dursun H., “Çarpan balığı (Trakonya) ile yaralanmaya bağlı kompleks bölgesel ağrı sendromu: Bir olgu nedeniyle” , *FTR Bil Der*, 1, 35-38 (2008).
10. Kıralp MZ, **Çakar E**, Oguzhan H, Dursun H. Kronik bel ağrısında etyoloji. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2005; 20(1): 46-48.

Ç. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. **Çakar E**, Dincer U, Kıralp MZ, Durmuş O. Ankilozan Spondilitli erkek hastalarda seksüel aktivite ile seks hormonlarının ilişkisi. 3. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi. 2008 (poster).

2. **Çakar E**, Dincer U, Kiralp MZ, Durmuş O. Tethered kord sendromu ve sakroiliit birlikteliği: olgu sunumu. 3. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi. 2008 (poster).
3. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kiralp MZ, Dursun H., “Diplejik serebral palsili hastalarda Botulinum toksin ile kombine edilen fizyoterapi ve alt ekstremitte ortezinin etkinliğinin karşılaştırılması”, 21. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Bildiri özetleri, Antalya, 2007.
4. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kiralp MZ, Kılac H, Gören Z, Dursun H., “Subakut inmede modifiye zorunlu kullanma tedavisinin etkinliği”, 21. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Bildiri özetleri, Antalya, 2007. (poster)
5. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kiralp MZ, Dursun H., “Diz osteoartritli hastaların bozulmuş denge fonksiyonunun restorasyonunda kombine fizik tedavi uygulamasının etkinliği”, 21. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Bildiri özetleri, Antalya, 2007. (poster)
6. Dinçer Ü, **Çakar E**, Kiralp MZ, Yaşar E, Dursun H., “Ankilozan spondilitte tanısız gecikme ve muhtemel sebepleri” 2. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, Antalya, 2006.
7. **Çakar E**, Dinçer Ü, Kiralp MZ, Bayman EÖ, Dursun H., “Ankilozan spondilite hastalık aktivitesini belirlemede akut faz reaktanları ve BASDAİ’nin karşılaştırılması”, 2. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, Antalya, 2006.
8. Dinçer Ü, Kiralp MZ, **Çakar E**, Dursun H., “Diz osteoartritte obezite, radyolojik evre ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi”, 20. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Bildiri özetleri, Bodrum-Muğla, 2005. (poster)
9. Dinçer Ü, Kiralp MZ, **Çakar E**, Dursun H., “DEXA yöntemi ile pelvis kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve Singh indeksinin karşılaştırılması”, 20. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi, Bildiri özetleri, Bodrum-Muğla, 2005. (poster)

D. Ulusal Kitaplarda Yazılan Bölümler

1. Dursun H. **Çakar E**. Periferik sinir travmaları. Nörolojik rehabilitasyon. Ed: Turgut Göksoy, İstanbul, (2008). (Ulusal kitap bölümü)
2. Dinçer Ü, **Çakar E**. Periferik sinir muayenesi. Nörolojik rehabilitasyon. Ed: Turgut Göksoy, İstanbul, (2008). (Ulusal kitap bölümü)

3. **Çakar E.** Geriatrik Rehabilitasyon. Ed. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara (baskıda). (Ulusal kitap bölümü).

E. Kitap Bölümü Çevirileri

1. **Çakar E.** Stroke in childhood. In Neurologic disorders in Childhood. 2009. (çeviri, baskıda).
2. **Çakar E,** Dursun H. Bölüm 13. Investigation of the genetic basis of rheumatic disease. Ed. Hochberg. In Rheumatology. 2009. (çeviri, baskıda).
3. **Çakar E.** Bölüm 176. The Management of gout. Ed. Hochberg. In Rheumatology. 2009. (çeviri, baskıda).
4. **Çakar E.** Bölüm 177. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal associated arthropathy. Ed. Hochberg. In Rheumatology. 2009. (çeviri, baskıda).
5. Dursun H, **Çakar E.** Bölüm 13. Investigation of the genetic basis of rheumatic disease. Ed. Hochberg. In Rheumatology. 2009. (çeviri, baskıda).