



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**

**İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNME SONRASI SPASTİSİTEDE SPİNAL REFLEKSLER VE  
BOTULİNUM A TOKSİN UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Dr. Edip GÜLTEKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Ocak 2020**

**BOLU**





**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**

**İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNME SONRASI SPASTİSİTEDE SPİNAL REFLEKSLER VE  
BOTULİNUM A TOKSİN UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Dr. Edip GÜLTEKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU**

**Ocak 2020**

**BOLU**

## ÖZET

### İNME SONRASI SPASTİSİTEDE SPİNAL REFLEKSLER VE BOTULİNUM A TOKSİN UYGULAMASININ ETKİLERİ

Bu çalışma, İnme sonrası spastisite gelişen hastalarda spastisiteli alt ekstremitelerde spinal refleks değişimlerini incelemek, inmeli hastaların spastik alt ekstremitesinde olan spinal refleks değişimlerini inmeli hastaların sağlam alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirildi. Bir başka amacı ise inme sonrası spastisite gelişen alt ekstremiteye uygulanan Botulinum A Toksin (BoNT) uygulamasının hem spastik alt ekstremitede hem de sağlam alt ekstremitede ki spinal refleks değişimine etkisini ve bu sayede BoNT uygulamasının santral ve periferik etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya yaş ortalaması 56 ( $\pm 12$ ) yıl olan 14 inmeli, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş yaş ortalaması 61 ( $\pm 16$ ) yıl olan 14 sağlıklı birey alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin sosyo-demografik özellikleri kaydedildikten sonra çalışma grubunun tüm bireylerine BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. ay ve 3. ayda Modifiye Rankin Skalası (MRS), Modifiye Ashwort Skalası (MAS) değerleri not edilerek, disinaptik inhibisyon, presinaptik inhibisyon ve postaktivasyon depresyon yüzdesi ölçümü yapıldı. Kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesine tek bir defa disinaptik inhibisyon, presinaptik inhibisyon ve postaktivasyon depresyon yüzdesi ölçümü yapıldı.

İNme sonrası spastisite gelişen çalışma grubunun alt ekstremitesinde; sağlam alt ekstremitede ve kontrol grubuna göre disinaptik inhibisyon, presinaptik inhibisyon ve postaktivasyon depresyon yüzdesi azalmış olarak tespit edildi. Bu azalma disinaptik inhibisyon için özellikle 2 ve 5 ms interstimulus intervalde iken presinaptik inhibisyon için 20, 80, 100, 150 ms interstimülüs intervalde idi. BoNT uygulama sonrası 1.ay ve 3.ayda yapılan incelemelerde çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde azalmış olan disinaptik ve presinaptik inhibisyonun artarak çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesi ile benzer düzeylere ulaştığı tespit edildi. BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde azalmış olan postaktivasyon depresyon yüzdesi BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt

ekstremitesi ile benzer düzeylere ulaştığı, BoNT uygulama sonrası 3. ayda ise çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesine göre azalmış olarak tespit edildi. BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyon düzeyi normal sınırlarda iken BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinde disinaptik inhibisyonun azaldığı tespit edildi.

Bu alışma ile spastisiteli hastalarda presinaptik inhibisyonun, disinaptik inhibisyonun ve postaktivasyon depresyon yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir. BoNT uygulamasının hastaların klinik değerlendirme olan MRS ve MAS değerlerinde bir düzelme sađladđı gibi; presinaptik, disinaptik ve postaktivasyon depresyon yüzdesini arttırıcı etkisiyle elektrofizyolojik olarak da düzeltmektedir. BoNT uygulamasının sağlam ekstremitede ki spinal refleks değişimi yapması BoNT'un santral etki mekanizmasını desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Botulinum A toksin, disinaptik inhibisyon, postaktivasyon depresyon, presinaptik inhibisyon, spastisite

## ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the spinal reflex changes in the spastic lower extremity of the patients having spasticity after stroke, and to compare spinal reflex changes in the spastic lower extremity of stroke patients with their own contralateral healthy lower extremity and with healthy control group.

Another aim of the present study was to examine the effect of Botulinum A Toxin (BoNT) on the spinal reflex change in both the spastic and healthy lower extremities, thus, to investigate the central and peripheral effect of BoNT administration.

Fourteen stroke patients with an average age of 56 ( $\pm$  12) years, and age-sex matched 14 healthy individuals with an average age of 61 ( $\pm$  16) years were included in the study. The socio-demographic characteristics of all participants in the study were recorded. Before and at the 1st and 3rd months of the BoNT injection, the Modified Rankin Scale (MRS) and Modified Ashworth Scale (MAS) values of all patients in the study group were recorded. Dysinaptic inhibition, presynaptic inhibition, and percent of post-activation depression were measured.

In the control group, the percentage of dysinaptic inhibition, presynaptic inhibition and post-activation depression in the examined lower limb were measured only once.

The percentage of dysinaptic inhibition, presynaptic inhibition and post-activation depression was decreased in the spastic lower limb of the study group, compared to the intact lower limb and the control group. While this decrease was especially in 2 and 5 ms interstimulus interval for disinaptic inhibition, in 20, 80, 100, 150 ms interstimulus interval for presynaptic inhibition. In the examinations performed at the 1st and 3rd months after the BoNT injection, it was found that the disinaptic and presynaptic inhibition of the study group, which decreased in the spastic lower limb of the study group, increased and reached similar levels with the lower limb of the control group and the intact lower limb. The percentage of post-activation depression, which decreased in the spastic lower limb of the study group before the BoNT application, reached similar levels with the intact lower limb of the study group and the lower limb of the control group at the 1st month after BoNT application. The percentage of post-activation depression in the 3rd month after the BoNT application,

the intact lower extremity of the study group and the lower extremity of the control group were found to be decreased. While the dysinaptic inhibition level of the control group and the intact lower extremity of the study group were within normal limits before the BoNT administration, it was found that the disinaptic inhibition decreased in the intact lower extremity of the study group after the first month of BoNT administration.

In the present study, it was found that presynaptic inhibition, dysinaptic inhibition and the percentage of postactivation depression decreased in patients with spasticity. BoNT administration provides both clinically, MRS and MAS values, and electrophysiologically improvement, with the effect of increasing the percentage of presynaptic, dysinaptic and post-activation depression. The spinal reflex change in the intact extremity after BoNT administration supports the central mechanism of action of BoNT.

**Keywords:** Botulinum A toxin, dysinaptic inhibition, post-activation depression, presynaptic inhibition, spasticity

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim, tecrübe ve hasta yaklaşımlarıyla her zaman imrenerek gözlemlediğim, nöroloji ve nörofizyolojiyi bana sevdiren, tüm tıp eğitimim boyunca ideal hekim olarak tasavvur ettiğim tüm özellikleri kendilerinde barındıran, idol olarak hayatımda hep yer alacak olan, ideal bir çift olarak da hayatımda güzel izler bırakan sevgili hocalarım Prof. Dr. Nebil YILDIZ ve Prof. Dr. Serpil YILDIZ'a çok teşekkür ederim. Onların öğretileri ile bilim yolunda yürümeyi kendime borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve fikirleri ile bana her zaman yol gösteren, çalışmamı büyük bir titizlik ve özenle yürütmemi sağlayan, çalışmam boyunca zora düştüğümde neşesi ile yardımcıyla hep yanımda olan, yeri geldiğinde çalışmam için ailesini ihmal ederek fedakârlık eden, hayatımda hep güzel yerde olacak olan sevgili hocam Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU'na çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince özellikle inme konusunda bilgi birikim ve tecrübesiyle inmeyi sevdiren, hastaya yaklaşım konusunda kendine özgü yaklaşımı ile bana hekimlik özgüvenini kazandıran, yoğun bakım tecrübesi ve girişimsel işlemlerde hekimlik öğretilerime çok şey katan, bazen arkadaş bazen abi gibi davranan çok sevdiğim sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Nur ÖGÜN'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında onca iş yoğunluğunun arasında içtenlikle bana yardım eden EMG teknikerleri sevgili Büşra PAMUKSUZ ve Ayşe Yeliz TUNÇ'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında onca ders yoğunluğunun arasında içtenlikle yardımına koşan sevgili arkadaşım Dr Öğr. Üyesi Ramazan KURUL'a çok teşekkür ederim.

Tıp eğitimimin başında tanıdığım ve hayatımın en büyük şansını olan, bu noktaya gelmemde ki en büyük destekçim, başarılarımın gizli kahramanı, hayatımın neşesi, huzuru, mutluluğu ve Rabbimin bana en büyük lütfü olan sevgili eşim Halime GÜLTEKİN'e çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk ve en yoğun olduğu dönemlerde hayatımıza giren, hayatımın neşe kaynağı, bir gülüşünü dünyaya değişmeyeceğim, çalışmamdaki en tatlı engel, canımdan can olan sevgili kızım Hamdiye Hifa GÜLTEKİN'e çok teşekkür ederim.



Tezimde yer alan ve her birinden yeni bir Şey 6ğrendiğim değerli hastalarımaya ve tezimin oluşmasına katkıda bulunan ve bu süreci keyifli hale getiren sağlıklı gönüllü bireylere çok teşekkür ederim.

Dr. Edip Gültekin

2020-Bolu



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xiii</b>
<b>RESİMLER</b>	<b>xiv</b>
<b>GRAFİKLER</b>	<b>xv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>xvii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2. 1. İnme	3
2.1.1. İnme tanımı	3
2.1.2. İnme epidemiyolojisi	3
2.1.3. İnme sınıflandırılması	4
2.1.3.1. Asemptomatik SVH	5
2.1.3.2. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH	6
2.1.3.2.2. İnme	6
2.1.3.2.2.1. İskemik inme	6
2.1.3.2.2.2. Hemorajik inme	6
2.1.3.2.2.2.1. İntraserebral kanama	7
2.1.4. İnme risk faktörleri	8
2.1.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	9
2.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	9
2.1.4.2.1. Hipertansiyon (HT)	10
2.1.4.2.2. Sigara	11
2.1.4.2.3. Diabetes mellitus (DM)	11
2.1.4.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar	11
2.1.4.2.5. Karotis arter stenozu	12
2.1.4.2.8. Dislipidemi	13
2.1.2.4.9. Obezite ve vücut dağılımı	14
2.1.2.4.10. Fiziksel inaktivite	14
2.1.5. İnme komplikasyonları	15

2.1.5.1. İletişim	15
2.1.5.2. Disfaji	15
2.1.5.3. Güç kaybı	15
2.1.5.4. Görme sorunları	16
2.1.5.5. Epilepsi	16
2.1.5.6. Demans	16
2.1.5.7. Spastisite	16
2.2. Botulinum Toksin	18
2.3. Spinal Refleksler	18
2.3.1. Flexör refleks	19
2.3.2. Eksitatör refleks	20
2.3.3. Hoffman refleksi– H refleksi	20
2.3.4. Tenden refleksi T- refleksi	22
2.3.5. Spinal inhibitör yolaklar	24
2.3.5.1 Disinaptik resiprokal 1a inhibisyon	24
2.3.5.2. Rekürren inhibisyon	24
2.3.5.3. Otojenetik inhibisyon	25
2.3.5.4. Presinaptik inhibisyon	25
2.3.5.5. Postaktivasyon depresyon:	26
2.4. Spastisitede Spinal Refleks Değişiklikleri:	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>29</b>
3.1. Bireyler	29
3.1.1. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri	29
3.1.2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri	30
3.2. Değerlendirme	30
3.3. İstatistiksel Analiz	34
<b>4. BULGULAR</b>	<b>35</b>
4.1. Tanımlayıcı istatistik	35
4.2. Disinaptik İnhibisyon	39
4.2.1. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu ve kontrol grubunda disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	39
4.2.3. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu ve kontrol grubunda disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	42

4.2.5. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 1. ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitede disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	46
4.2.6. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 3. ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitede disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	47
4.2.7. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ayda disinaptik inhibisyon değişiminin karşılaştırılması	48
4.3. Presinaptik İnhibisyon	51
4.3.1. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu ve kontrol grubu presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması:	51
4.3.2. BoNT uygulama sonrası 1. ay çalışma grubu ve kontrol grubunda presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	53
4.3.3. BoNT uygulama sonrası 3. ay çalışma grubu ve kontrol grubunda presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	54
4.3.4. BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitte ile sağlam alt ekstremitenin presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	56
4.3.5. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitte ile sağlam alt ekstremitenin presinaptik inhibisyonunun karşılaştırılması	57
4.3.6. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunda spastik alt ekstremitte ile sağlam alt ekstremitede presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması	58
4.3.7. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay da presinaptik inhibisyon değişiminin karşılaştırılması	59
4.4. POSTAKTİVASYON DEPRESYON	62
4.4.1. Kontrol grubu ile çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması	62
4.4.2. Kontrol grubu ile çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinin postaktivasyon depresyon düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması	63
4.4.3. Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması	64
4.4.4. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması	65

4.4.5. Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1.ay ve 3.ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması	65
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>68</b>
5.1. Disinaptik İnhibisyon	68
5.2. Presinaptik İnhibisyon	73
5.3. Postaktivasyon Depresyon	76
5.4. Çalışmanın Limitasyonları	79
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>80</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>82</b>
<b>8.EKLER</b>	<b>93</b>

## TABLULAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
4.1. Her iki grubun yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırılması	35
4.2. Çalışma Grubunun etkilenen taraf, inme türü dağılımları	35
4.3. Çalışma grubunun MRS ve MAS değerleri	36
4.4. MRS ve MAS'ın istatistiksel olarak karşılaştırılması	38
4.5. Çalışma grubunun sağlam ve spastik alt ekstremitesi ile kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesinin 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	49
4.6. Çalışma grubu sağlam ve spastik alt ekstremitesi ile kontrol grubunun 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	61
4.7. Çalışma grubu sağlam ve spastik alt ekstremitesi ile kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesinin postaktivasyon depresyon yüzdeleri.	67

## RESİMLER

Resim	Sayfa
3.1. Pron pozisyonu ve soleus H refleksinin peroneal sinir uyarımı ile şartlandırılması	31
3.2. H refleks amplitüdünün tepeden tepeye ölçülmesi	31
3.3. Disinaptik ve presinaptik inhibisyon ölçümleri	32
3.4. Post aktivasyon depresyon ölçümünde elektrodların yerleşimi	33
3.5. Postaktivasyon depresyonda H refleksi değerlendirilmesi	34



## GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
4. 1. Çalışma grubu 0. 1. ve 3. ay MRS ve MAS değerleri	37
4.2. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol grubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri	39
4.3. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri	40
4. 4. BoNT uygulama sonrası 1.ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	41
4. 5. BoNT uygulama sonrası 1.ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri	42
4. 6. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	43
4. 7. Çalışma grubunda BoNT uygulama öncesi spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	44
4.8. Çalışma grubunda BoNT uygulama öncesi spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	45
4. 9. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 1.ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	46
4.10. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 3.ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.	47
4.11. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ayda disinaptik inhibisyon değerleri.	49
4.12. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	51
4.13. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	52
4.14. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	53
4.15. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	54
4.16. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.	55



- 4.17. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri. 56
- 4.18. BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri. 57
- 4.19. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri. 58
- 4.20. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri. 59
- 4.21. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay da presinaptik inhibisyon değerleri. 60
- 4.22. Kontrol grubu ile çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda ki değerleri. 63
- 4.23. Kontrol grubu ile çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinin postaktivasyon depresyon düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda ki değerleri. 64
- 4.24. Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1.ay ve 3.ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması. 66

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	Atriyal Fibrilasyon
ARR	Mutlak Risk Azalması
BoNT	Botulinum A Toksini
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CPN	Common Peroneal Sinir
DM	Diabetes Mellitüs
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EPSP	Eksitator Postsinaptik Potansiyel
FRA	Fleksör Refleks Afferent
GİA	Geçici İskemik Atak
HT	Hipertansiyon
ISH	İntaserebral Hemoraji
ISI	İnterstimulus İnterval
kg	Kilogram
m <sup>2</sup>	Metrekare
MAS	Modifiye Ashwort Skalası
MEP	Motor Uyarılmış Potansiyeller
MRS	Modifiye Rankin Skalası
Ms	Milisanıye
n	Birey sayısı
PAD	Postaktivasyon Depresyon
PICH	Primer Beyin İçi Kanama
SAK	Subaraknoid Kanama
SSEP	Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVH	Serebravasküler Hastalık
TAG	Triasilgliserit
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
%	Yüzde

# 1. GİRİŞ

Spastisite aşırı aktif kas kasılmalarını içeren bir durumdur. Normalde bir kasın ani gerilmesine karşı koruma sağlayan reflekslerin hiperaktivitesi olarak tanımlanabilir. Bu durum, günlük yaşam aktivitelerinin hareketliliğine ve performansına müdahale edebilir. Zaman içinde, spastisite eklem hareket açıklığı kaybına neden olan kontraktürlere yol açabilir. Spastisiteye neden olabilen bozukluklar arasında inme, beyin hasarı, omurilik hasarı, multipl skleroz, serebral palsi, beyin veya omurilik tümörleri ve diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları sayılabilir. Spastisite etyopatogenezinde inhibitör spinal refleks mekanizmalarının rol oynayabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (1). İnsanlarda yapılan pek çok sayıda çalışmada spastisitede spinal inhibitör mekanizmaların (disinaptik ve presinaptik inhibisyonunda, postaktivasyon depresyonda) azalmasının söz konusu olduğunu öne sürülmektedir. Bu mekanizmaların birbirine bağlı değişkenliği ve spastisitenin objektif kantitatif ölçümlerinin olmaması, inhibitör mekanizmalardaki değişiklikler ve gerilme refleksi hipereksitabilitesi arasında açık bir nedensel ilişkinin açıklanmasını engellemektedir. Refleks uyarılabilirliğin ve inhibitör mekanizmalardaki değişikliklerin zaman içinde takip edildiği yerlerde, elektrofizyolojik incelemeler gibi ölçümü mümkün kılan teknikler ve uzun süreli çalışmalar büyük talep görmektedir (2). Spastisite tedavisinde, fiziksel, farmakolojik ve cerrahi prosedürler mevcuttur. Son yıllarda, BoNT enjeksiyonu, spastisiteyi tedavi etmek için en önemli yöntemlerdendir. Spinal refleksler, omuriliğin doğrudan kendisinin cevap oluşturduğu hızlı reflekslerdir. Somatik refleksler, iskelet kaslarının kasılmasına ve Visseral (otonomik) refleksler, bilinç düzeyinde fark edilmeyen düz kaslar, kalp kası ve bezlere ilişkin reflekslerdir. Bir refleks arkı; duyu organı, afferent nöron, merkez,  $\lambda$  efferent nöron ve icra organından oluşur. Refleks oluşumunda, bir uyarana bağlı olarak, duyu organı veya reseptörde bir reseptör potansiyeli meydana gelir. Uyarın, eşik veya eşik üstü şiddete ulaştığında bu reseptör potansiyeli, afferent duyu lifine iletebilir bir aksiyon potansiyeline dönüşür (3).

Botulinum toksini ilk olarak bildirilen Clostridium botulinum bakterisi tarafından üretilen bir nörotoksindir. Son zamanlarda distoni, spastisite ve diğer

nörolojik durumların tedavisi için onaylanmıştır. BoNT tedavisi, işlevi kısıtlayan veya ağrıya neden olan spastisiteli hastaları tedavi etmek için kullanılır. BoNT, bir sinir impulsu " inhibitörüdür". Sinir uçlarına bağlanır ve kasları aktive eden kimyasal ajanların salınmasını önler ve kas kasılmasını engeller. BoNT tedavisi inme sonrası, direkt kaslardaki parsiyel denervasyon, nöromuskuler geçiş bloğu dışında, paretik hastalarda kaslardaki değişim ve BoNT'un doza bağımlı retrograd transportunun Ia lifleri-motor neuron sinapsında değişikliklere sinaptik plastisiteye de yol açtığı, bunun da BoNT'un etkinliğinin kısmen merkezi etkilere yol açabileceği ileri sürülmektedir (4). BoNT motor uç plakasında sinaptik iletimi bloke eder ve felce neden olur. Son zamanlarda, giderek daha fazla çalışma, BoNT'un merkezi etkileri olduğunu öne sürmektedir. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada BoNT'un, tetanoz toksinine benzer olarak, doza bağımlı olarak anterograd ve retrograd aksonal taşınabilirliği gösterilmiştir (5). BoNT'un spinal refleks mekanizmaları da etkilediği öne sürülmektedir (4, 5). Bu çalışmada, inmeli hastalarda spastisitedeki disinaptik, presinaptik ve postaktivasyon spinal refleks değişimlerini ortaya koymak, bu arada BoNT tedavisi sonrası refleks değişimleri incelemek, periferik ve santral mekanizmaları tartışmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. İnme**

#### **2.1.1. İnme tanımı**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün (6) yaptığı tanıma göre serebrovasküler olay (SVO) ya da inme: vasküler sebepler dışında başka bir sebep olmayıp, 24 saatten uzun süren veya ölümlle sonuçlanan, serebral fonksiyonların lokal veya genel bozukluğuna bağlı olarak hızla gelişen klinik bulgulardır (7). Bu bulgular beyne olan kan akımındaki bozukluk nedeniyle beyin fonksiyonlarının hızla kaybedilmesine bağlı görülür (8). İnme ölüme ve kalıcı nörolojik hasara sebep olabilen bir olaydır. Kan akımındaki bozukluk sonrası beynin etkilenen bölgesi fonksiyonunu kaybeder. Buna bağlı vücudun bir yarısında hemiparezi ve hemipleji tablosu, afazi, apraksi, dizartri, görsel alanın bir yarısını kaybetme, kişilik değişiklikleri açığa çıkabilir (9). İnme terimi özellikle serebrovasküler hastalık (SVH) için kullanılan fokal nörolojik sendrom için kullanılır. SVH kan damarlarındaki trombüs ya da emboli kaynaklı oklüzyon, damar bütünlüğünün bozulması, damar geçirgenliğinin bozulması, artmış viskozite ya da kanın özelliklerini etkileyen diğer durumlara bağlı oluşan beyni ilgilendiren anormalliktir. Vasküler patolojik süreç sadece yukarıda belirtilen genel bozuklarla değil, aterosklerozis, hipertansif aterosklerozis, arteritis, anevrizmal dilatasyon ve gelişimler malformasyonlara bağlı daha temel ve primer bozukluklara bağlı olarak da görülebilir (10).

#### **2.1.2. İnme epidemiyolojisi**

İnme yaşlı popülasyonunda daha sık görülen bulaşıcı olmayan majör hastalık grubudur. DSÖ raporlarına göre inme, gelişmiş ülkelerde 1990 yılında 4,4 milyon ölüme yol açarak üçüncü en büyük mortalite sebebidir (11, 12). Ayrıca inme uzun vadede yetersizliğin ana sebeplerinden birisidir ve aile, birey, sağlık sistemine büyük etkisi vardır (13). ABD'de bir bireyin kalan ömrü boyunca sağlık sistemine getireceği yükün 18 bin - 200 bin dolar arasında olduğu hesaplanmıştır (14). 2020 yılında inmenin koroner arter hastalıkları ile birlikte sağlık yitiminde ilk sırayı alacağı düşünülmektedir (15).

Son 15 yılda risk faktörlerinin kontrolü sayesinde elde edilen gelişmeler inme insidansını %30 azaltmış, buna bağlı ölüm oranı %14 düşmüştür fakat inme yetişkinler arasında özürüllülüğe sebep olan en önemli neden olma özelliğini korumaktadır (16). İnme kalp krizinden sonra ikinci sırada dünyada en çok ölüme yol açan hastalık olarak 2008 yılında 6,2 milyon kişiyi etkilemiştir. 2008 yılında ortalama 9 milyon kişi inme geçirmiş ve yaşayan toplam 30 milyonun üzerinde inme sonrası sağ kalan kişi vardır (17).

İNme görülme ihtimali 30 yaşın üzerinde katlanarak artmakta ve etyolojisi yaşa göre değişmektedir (18). İleri yaş inme için en belirgin risk faktörüdür. İnme vakalarının %95'i 45 yaş üzerinde üçte ikisi ise 65 yaş üzerinde görülmektedir (19). Erkeklerde görülme sıklığı %25 daha fazla olsa da kadınların ölüm oranı %60 olarak bulunmuştur (20).

ABD'de inme prevalansı kabaca yetişkin popülasyonun % 3'ü kadardır; yaklaşık 7 milyon kişiye tekabül ediyor (21). ABD'de her yıl yaklaşık 800.000 birincil (ilk kez) veya ikincil (tekrarlayan) inmeler meydana gelir ve çoğunluk birincil inmedir (kabaca 600.000) [1]. Bu inmelerin yaklaşık %87 si iskemik enfarktüsler, %10'u primer kanama, %3'ü subaraknoid kanama (SAK) dır. Dünya çapındaki tahminlerde ise, kanamalar tüm inmelerin daha yüksek bir yüzdesini oluşturur, %10 ile %25 arasında değişmektedir. Asya, Afrika Bireyleri, ve Latin Amerika kökenli daha yüksek bir frekansa sahip olma eğilimindedir (22).

İNme insidansı güvenilir çalışmalara bakıldığında birbirine yakın değerdedir ve ortalama bir yılda 2/1000 gibi bir oran olarak ortaya çıkmaktadır. 55 yaş üzeri popülasyonda ise bu oran 4,2-6,5/1000 seviyesine yükselmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2004 yılında 69 milyon kişi arasında 152 bin yeni inme vakası görüldüğü ve toplam 1,2 milyon inmeli olduğunu bildirilmiştir (16). İnme prevalansı toplumda yaşayan ve inme geçiren insanların oranıdır ve Türkiye için binde 6 civarındadır. Yaşın standardize edildiği çalışmalarda 65 yaş ve üstü için bu oran ise % 46,1-73,3'e yükselmiştir (16).

### **2.1.3. İnme sınıflandırılması**

İNme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine yönelik yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana grupta

sınıflandırılmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalarda ise, ileri görüntüleme yöntemlerinin, hematolojik, kardiyolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyonun oluş mekanizması ve lokalizasyonu göz önüne alınarak sınıflandırma yapılmıştır. Buna göre inme sınıflandırması görülme sıklığına göre serebral iskemi, intraserebral hemoraji (ISH) ve SAK olmak üzere üçe ayrılır (23, 24).

SVH'ların klinik olarak sınıflandırılması şöyledir:

- A. Asemptomatik SVH
- B. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH
  - 1. Geçici iskemik ataklar (GİA)
  - 2. İnme
    - a. İskemik inme
    - b. Hemorajik inme
      - i. İntraserebral Hemoraji
      - ii. SAK
- C. Vasküler demans
- D. Hipertansif ensefalopati

İskemik inmeler, inmelerin %87 sini, hemorajik inmeler ise yaklaşık olarak %13' ünü oluşturur. Hemorajik inmelerin ise % 10' unu ISH, %3'ünü SAK'lar oluşturmaktadır (25). Ülkemizdeki hemorajik inme oranlarının batı ülkelerindeki oranlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi, hemorajik inmede en sık risk faktörü olan hipertansiyonun (HT) tanısının konması, takip ve tedavisindeki eksiklikler olabilir. Türkiyede yapılan Çok Merkezli Strok Çalışmasında bu oranlar hemorajik inmede % 29 iken iskemik inmede % 71 olarak bildirilmiştir (26).

#### **2.1.3.1. Asemptomatik SVH**

Damar hastalığı sebebiyle gelişen, fakat serebral veya retinal semptomları olmayan klinik durumlar için kullanılır. Bu sınıflandırmaya örnek verecek olursak sessiz infarktları veya boyunda beyni besleyen damarların asemptomatik daralmaları veya tıkanmaları verilebilir (27)

### **2.1.3.2. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden SVH**

#### **2.1.3.2.1. Geçici iskemik ataklar (GİA)**

GİA; beyne olan kan akımı yetersizliğine bağlı olarak ani gelişen, fokal serebral veya nörolojik kısa süreli semptomlarla karakterize olan klinik bir sendromdur. Semptomlar çoğunlukla 24 saatten daha kısa sürmektedir ve hastalar tam olarak düzelmektedir. Semptomlar tam olarak düzelmekle birlikte GİA'nın asıl önemi iskemik inmenin öncüsü olmasıdır. GİA, hastaların semptomsuz ve herhangi bir bulgu vermeden ya da kısa zamanda semptomlarının gerilemesi ile karşımıza çıkmasına rağmen erken müdahale ve tedavi planı çizilmesi gereken gerçek bir acildir. Tüm inmelerin %15'i GİA sonrası gelişmektedir. Yapılan meta-analizler sonucu görülmüştür ki GİA geçiren hastalarda ikinci günde yaklaşık olarak %3-10, 90.günde %9-17 inme geçirme riski vardır (28).

#### **2.1.3.2.2. İnme**

##### **2.1.3.2.2.1. İskemik inme**

İskemik inme en sık görülen inme türüdür (29). İskemik inmede beyine kan temini esas olarak aşağıdaki tıbbi durumlardan biri nedeniyle azalır:

- a) ateroskleroz (iskemik inmenin %80'i),
  - b) küçük intrakraniyal arterlerin darlığı,
  - c) kalpten emboli;
  - d) hematolojik nedenler, displazi veya vaskülit (daha az yaygın nedenler)
- (30)

Aterosklerozda, aterosklerotik işlem trombosit aktivasyonunu aktive eder, bu daha sonra bir pıhtı oluşturur. Bu pıhtı - bir trombus veya emboli - yerinde gelişir, ancak pıhtıdaki bazı parçalar parçalanabilir ve daha sonra emboli olarak bilinen bir işlemle beyine göç eder (31). Öyle bir pıhtı küçük kan damarlarını tıkayarak hipoksiye neden olabilir. Bu pıhtı beyinde meydana gelirse, oksijenden yoksun beyin dokusu ölür - serebral enfarktüs olarak bilinen bu duruma sahip bir hasta inme belirtilerini ve semptomlarını gösterecektir (8).

##### **2.1.3.2.2.2. Hemorajik inme**

Hemorajik inmede, bir kan damarı beyine, omuriliğe veya bitişik yapılara bürünerek akar ve çevresindeki alanda hücre hasarına neden olur (32). Hemorajik inme



daha sık olan iskemik inmeden daha kötü bir sonuç verir çünkü beynin içindeki kanama birkaç saat boyunca hematoma genişlemesiyle ilerleyebilir (33). Bu sınırlı bir alanda kan birikmesi, bu durumda beyin, beyindeki bitişik bölgelerde hipoperfüzyon ve iskemi nedeniyle nöronal hasara neden olur. Sonunda, nöronal ölüm apoptotik ve nekrotik olaylar gelişir ve pıhtı içindeki proteinlerin birikmesinden dolayı ödem (şişlik) ve kan beyin bariyerinin bozulmasına sebep olur (31). Vasküler sistem anomalileri hemorajik nedenlerin en büyük kısmını oluşturur. Santral Sinir Sistemi (SSS) vasküler malformasyonları: Arteriyovenöz malformasyon, kavernoöz malformasyonlar, venöz malformasyonlar, kapiller telenjiektazilerdir (34).

Hemorajik inmenin üç yaygın alt tipi şunlardır:

- a) Primer beyin içi kanama (PICH),
- b) SAK
- c) ekstradural veya subdural kanama gibi diğer intrakranial kanama (35, 36)

#### **2.1.3.2.2.2.1. İntraserebral kanama**

PICH; hemorajik inme, beyinde sızan veya patlayan bir arteriyel kan damarı nedeniyle oluşur (36, 37). PICH'de arterden kanama beyaz cevher düzlemleri boyunca yayılır ve hematoma saran sağlam nöral doku alanlarını bırakır (31).

İSH genellikle öldürücü bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bilgisayarlı tomografinin (BT)'nin kullanımıyla birlikte daha küçük boyuttaki kanamalarında tanınabilmesiyle İSH'nin bilindiği kadar fatal olmadığı gerçeğini ortaya koymuştur. İSH tanısı için görüntüleme yöntemleri arasında BT en değerli tanı aracıdır. Daha küçük hemorajilerde ise Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi BT ye göre daha elverişlidir (38).

#### **2.1.3.2.2.2.2. Subaraknoid kanama**

Baş ağrısı, acil servise başvuran hastalarda sıkça gözlenen bir semptomdur ve acile başvuran hastaların %2'sini oluşturmaktadır (39). Sekonder baş ağrıları ise acil başvuran hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bir grup hasta acil servise ani başlangıçlı ve baş ağrısının en şiddetli duruma gelene kadarki süresi 1 dakika olan hastalar baş ağrısı şikayetiyle başvurmaktadır. Bu tür baş ağrılarına gökgürültüsü baş ağrısı denmektedir. Bu tür baş ağrısı ile başvuran hastaların %4-12'sini SAK kliniği

oluşturmaktadır (40). SAK, araknoid ve pia mater arasında olan ve normalde beyin omurilik sıvısı ile dolu olan subaraknoid mesafeye kan sızması olarak tanımlanmaktadır ve en sık nedeni travmadır. Spontan SAK dediğimiz travmatik olmayan, anevrizmal, non-anevrizmal veya perimezensefalik olabilmektedir. SAK tüm inmeler içinde %5-10'luk bir bölümü oluşturmaktadır. Diğer inme tipleri ile karşılaştırıldığında, daha az sıklıkla görülse de etkilenen hastalar genelde daha gençtir ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Olguların %80 kadarı sakküler anevrizma yırtılması ile olmaktadır, bu nedenle, SAK tanısından sonra yapılması gereken ilk acil basamak, kanamakta olan anevrizmanın tespit edilmesidir. Doğru ve hızlı tanı konulması çok önemlidir çünkü erken anevrizma cerrahisi ile mortalite ve komplikasyonlar azaltılabilir ve daha iyi bir klinik sonlanım mümkün olabilir. SAK insidansı 9,1/100000 olup bölgesel değişiklikler gösterebilmektedir (41). Travma olmaksızın ortaya çıkan SAK olgularının %80'inde genellikle sebep intrakranial anevrizma yırtılmasıdır, geri kalan %10'unu ise perimezensefalik SAK dediğimiz tabloyu oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasına baktığımızda ön planda gelen vasküler malformasyonlar ve vaskülitir. Anevrizmal SAK, kadınlarda erkeklere oran 1,6 kat daha sık gözlenmektedir. SAK sıklığı yaşla birlikte artarak 50'li yaşlarda pik yapmaktadır. Anevrizma yırtıldığı durumda, arteriyel basınç ile intrakranial basınç eşitlenene ve kanama yerinde trombus oluşana dek geçen sürede, kan subaraknoid mesafeye dakmaktadır. Hastaların %25-50 kadarı ilk kanamaya veya tekrar anevrizmanın yırtılmasına bağlı kaybedilmektedir (42).

#### **2.1.4. İnme risk faktörleri**

İNME için risk belirteçleri olarak da bilinen risk faktörleri, bir bireyin veya popülasyonun bu özelliklere sahip olmayanlarla karşılaştırıldığında inme riskinin artmasına sebep olan özelliklerdir (30). İnme için risk faktörlerini anlamak önemlidir, çünkü eğer bu risk faktörleri genel popülasyonda kontrol edilebilirse, inme insidansı ve mortalite riskinde düşümlere yol açabilir (43). Geleneksel olarak, risk faktörleri değiştirilemez risk faktörleri ile potansiyel olarak değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (44).

#### **2.1.4.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri**

Değiştirilemeyen risk faktörleri değişken olmayan faktörlerdir ve yaş, cinsiyet, ailede inme öyküsü, coğrafya ve etnik köken gibi faktörleri veya değişkenleri içerirler.

İleri yaş, inme için değiştirilemez ana risk faktörüdür(45). Yaş inme için yüksek riskli en önemli unsurdur (31). 55 yaşından sonra inme olasılığı belirgin artar (46). 65 yaş ve üstü hastalarda inme riskini ikiye katlandığı bildirildi (45). İnme riski, 70 yaşından büyük olanlarda arasında gençlere göre yedi kat daha yüksektir (33)

Her ne kadar hemorajik ve iskemik inme, dünyanın her yerindeki bütün etnik gruplardan insanları etkilese de, oranlar etnik kökene göre değişmektedir (47). Bu değişiklik, farklı diyetler ve yaşam tarzları, sigara içme sıklığı, sağlık hizmetlerine ve halk sağlığı kaynaklarına erişim ve farklı raporlama kalitesinden kaynaklanabilir (31).

Ailede inme öyküsü de inme için risk faktörüdür. Bu, strokun belki de kalıtsal bir hastalık olduğunu gösterir (31). Örneğin, aile bireylerinde intrakraniyal anevrizmalar ve vasküler malformasyonlar (çok sistemli genetik hastalıkların bileşenleri) olabiliyor ve ailede inme öyküsü pozitif olan inmeli hastalarda, anevrizmal yırtılma riski yaklaşık üç ila beş kat daha fazladır (31). Birinci derece akrabalar da inme riski normal bireylere göre neredeyse iki katı kadardır (45).

Bazı çalışmalarda cinsiyet inme için risk faktörüdür, ancak bulgular tüm çalışmalarda yetersizdir. Özellikle atriyal fibrilasyonu (AF) olan kadınların inme riski erkeklere göre daha fazladır (48). Kadınların daha yaşlı bir yaşta (70 veya 75 yaşından sonra) inme riski erkeklere göre daha fazladır (48). Kadınlarda inme riskinin yüksek olması hamilelik, preeklampsi veya menopozdan önce oral kontraseptif hapların kullanımını olabilir veya menopoz sonrası artmış kardiyovasküler risk nedeniyle olabilir (49). Bazı çalışmalarda erkeklerin kadınlara kıyasla %20-30 oranında inme riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (45).

#### **2.1.4.2. Değiştirilebilir risk faktörleri**

Çalışmalar HT'nin (43, 45, 50), diabetes mellitus (DM) (43, 45), hiperkolesterolemi (43) sigara içme(43, 45, 50), alkol alımı (45, 50) ve sosyoekonomik durum (45) inme için önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Çok merkezli

bir vaka kontrol çalışmasında, beş risk faktörünün tüm inme için global riskin% 80'inden fazlasını oluşturduğunu göstermiştir: a) HT, b) mevcut sigara içme, c) abdominal obezite, d) diyet ve e) fiziksel aktivite ve apolipoprotein ilavesi ile inme riskinin % 90'ına kadar sorumludurlar (50). Son zamanlarda, sosyal ve ekonomik durum, hava durumu, mevsim, haftanın günü, biyokimyasal ve çevresel faktörler ve coğrafya gibi inme için değiştirilebilir diğer risk faktörlerine ilgi duyulmuştur (31, 50). Daha düşük bir sosyoekonomik sınıftan gelen nüfus, daha zengin ve eğitilmiş nüfuslara göre daha yüksek bir inme riski taşır (51). Ek olarak, inme ve özellikle intrakranial hemoraji insidansı soğuk hava ile de ilişkilidir. Aynı zamanda Pazartesi günleri haftanın diğer günlerine göre daha sık görülür (31). Tanımlanmış ve araştırılmış diğer yeni risk faktörleri inflamasyon, enfeksiyon, böbrek hastalığı, diyet alışkanlığını içerir (45).

#### **2.1.4.2.1. Hipertansiyon (HT)**

HT, tüm inme alt tipleri için değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür ve beyin içi kanama için (ICH) iskemik inmeden daha güçlü bir risk faktörüdür (50). HT, hemorajik inme için en iyi belgelenmiş risk faktörüdür. Ulusal Sağlık Enstitüleri (2015) broşürüne göre, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her üç yetişkinden birinde HT var (sistolik TA  $\geq$  140 mmHg veya diastolik TA  $\geq$  90 mmHg). HT prevalansı yaşla birlikte artar ve erkekler ile kadınlar arasında benzerdir. 18-39 yaş arası yetişkinlerin %7,3'ü, 40-59 yaş arası yetişkinlerin %32,2'si ve 60 yaş ve üstü yetişkinlerin %64,9'u HT'ye sahiptir. Erkekler için HT < 18 - 39 (sırasıyla% 6.1 ile% 8.4) ve 40-59 (sırasıyla% 29.9 ile% 34.6), ancak 60 (sırasıyla% 66.5 ile% 63.1) idi (52). ICH riski artan HT durumu ile birlikte çarpıcı şekilde artar. Örneğin, evre I HT'den sistolik TA 140 ila 159 mm Hg veya diastolik TA 90 ila 99 mm Hg, evre II'ye, sistolik TA 160 mm Hg ila 179 mm Hg arasında ICH'nin nispi oranları ikiye katlandı. Aşama II'den Aşama III'e, sistolik TA  $\geq$  160 mm Hg veya diastolik TA  $\geq$  110 mm Hg, göreceli oranlar tekrar iki katına çıktı, bu da yüksek TA hızlarının ICH riskini artırdığını gösteriyor (53).

#### **2.1.4.2.2. Sigara**

SVH'a neden olabilecek tüm risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda sigaranın iskemik inme için güçlü bir risk faktörü olduğu ve sadece sigaranın inme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir (54).

Sigara içiminin hemorajik inme riskini de 2 ile 4 kat arttırdığı tespit edilmiştir (55).

Sigara kullanımı diğer inme risk faktörleri ile beraber kümülatif etki yapabilir. Sigara ve oral kontraseptifler arasında buna iyi bir örnektir. Beraber kullanıldıklarında iskemik inme riski 7.2'ye kadar çıkmaktadır (56). Sigara içiminin arteresklerotik damarlarda pıhtı oluşumu üzerine ani, ateroskleroz şiddetini artırıcı olarak da uzun dönem etkisi bulunmaktadır. Tek bir sigara içimini bile kalp hızını, ortalama kan basıncını artırabilir. Aktif ve pasif sigara kullanımının ateroskleroz patogenezi ile ilişkisi tespit edilmiştir (54, 57).

#### **2.1.4.2.3. Diabetes mellitus (DM)**

Tip 2 DM olan hastalarda ateroskleroza belirgin bir yatkınlık, aynı zamanda arteresklerotik risk faktörlerinde (obezite, hiperkolesterolemi, HT) artmış bir prevalans mevcuttur (56).

HT ve hiperglisemi birlikteliği inme ve inme dışında DM'ye bağlı diğer komplikasyonlarında arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada etkin şeker ve kan basıncı kontrolünün kontrolsüz gruba göre inme ve diğer kardiyoasküler hastalıklara olan etkisi karşılaştırılmış ve etkin kan basıncı ve kan şekeri kontrolünün mortal ve nonmortal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı saptanmıştır (56).

Diyabeti olan hastalarda angiotensin converting enzim veya angiotensin reseptör blokörler ile etkin kan basıncı kontrolü inme riskini azaltmakta, etkin kan şekerinin kontrolünün ise diyabete bağlı diğer komplikasyonların oluşma riskini azaltırken inme riskini azalttığına dair bilgiler yeterli değildir. Statin tedavisinin ise diyabeti olan hastalarda ilk inme geçirme riskini azalttığı tespit edilmiştir (54).

#### **2.1.4.2.4. Kardiyovasküler hastalıklar**

İnmeye sebep olan kalp hastalıkları arasında dilate kardiyomyopati, valvüler kalp hastalıkları (mitral kapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları),

intrakardiyak konjenital defektler (patent foramen ovale, atrial septal defekt) bulunmaktadır (56). Kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık inmeye neden olan hastalık romatizmal mitral stenozdur. Romatizmal mitral stenoz varlığında yıllık emboli riski %2-5 olup AF varlığında bu risk 17 kat artabilmektedir (54).

Genç hastalarda sebebi bilinmeyen inmelerin inmelerin %40 ının kardiyak kökenli emboliler sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Orta yaş ve daha ileri popülasyonda en sık neden myokard infarktüsüdür.

İleri yaşta ise en önemli kardiyojenik emboli riski olan hastalık nonvalvüler AF'dir. (54).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile SVH insidansı arasında ters orantılı bir ilişki vardır. EF değerinin her %5 lik düşmesi inme riskini %18 kadar arttırmaktadır (58).

#### **2.1.4.2.5. Karotis arter stenozu**

İskemik inmelerin yaklaşık %10-15'inin, çoğu ipsilateral ekstrakraniyal karotid arter stenozu ile ilişkili olan büyük arter aterosklerozuna bağlı olduğu düşünülmektedir (59). Bu darlık karotis endarterektomi (CEA) ile giderilebilir, lokal veya genel anestezi altında karotid arterin disseke olduğu, açıldığı ve ateromatöz stenozun çıkarıldığı yerde. Bir stentin femoral yoluyla stenoz olan bölgeye perkütan arter alternatif bir yaklaşımdır. Büyük randomize kontrollü çalışmalarsemptomatik şiddetli karotis darlığı olanlarda tıbbi tedaviye kıyasla karotis endarterektomi üstünlük göstermiştir (60, 61). Bir çalışmada majör semptomatik stenozu olan 6000'den fazla hastaların verileri derlenmiş. Semptomatik şiddetli (% -70) darlık bulunanlarda cerrahi, 5 yıl boyunca %16 oranında mutlak risk azalması (ARR) ve orta (%50-69) darlık bulunanlarda %4,5 daha düşük ARR (p = 0.04) vermiştir. Ameliyat %30'dan az darlığı olanlarda (p = 0.05) inme riskini biraz (%2.2) arttırdı, ancak %30-49 darlık veya yakın tıkanıklığı olanlarda risk üzerinde bir etki görülmedi (62).

#### **2.1.2.4.6 Atriyal fibrilasyon (AF)**

İnmelerin yaklaşık %20'si kardiyemboliktir, vakaların çoğu AF'ye bağlıdır. Akut miyokard enfarktüsü ile ilişkili olan sol ventrikül duvar trombusu ve kalp kapak hastalığı, sol ventrikül duvar trombusu kardiyembolik inmenin diğer nedenleridir (63). AF giderek yaygınlaşmaktadır ve insidansı yaşla birlikte çarpıcı

şekilde artmaktadır. AF prevalansı kabaca her bir ilerleyen on yılda iki katına çıktığı tahmin edilmektedir. Kabaca 50-59 yaşlarındaki bir hastanın AF olma riski % 0,5'ten yaşamın dokuzuncu on yılında yaklaşık% 9'a kadar çıkabiliyor (64).

AF'nin varlığı hem ilk inme hem de tekrarlayan inme için önemli bir risk faktörüdür. Eş zamanlı artmış yaş, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, önceki inme ve HT'si olanlar en yüksek risk altındadır. AF ile birlikte artan sol AF boyut, ekokardiyografide spontan kontrast geçişi ve sol ventrikül disfonksiyonu da inme riskini ciddi artırabiliyor (65).

AF'ye bağlı iskemik inme yi önlemede warfarin oldukça etkilidir. Ana plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen analizlere göre, iskemik inme için plaseboya kıyasla %68'lik oldukça faydalı bir koruyuculuk sağlamaktadır. Warfarin tedavisi ile yıllık %4,5 olan inme oranı %1,4 e düştüğü gösterilmiş. Maksimum fayda sağlayabilmek için INR'nin 2 ila 3 arasında olması önerilir (66, 67).

#### **2.1.4.2.7. Orak hücreli anemi**

Orak hücreli anemi otozomal resesif geçişli olup prevalansı düşük olmakla beraber relatif risk 200-400 dür (68).

#### **2.1.4.2.8. Dislipidemi**

Triasilgliserit (TAG) vücuttaki en yaygın lipit kaynağıdır (69). Yüksek TAG seviyeleri, vasküler sistemde ateroskleroz ve trombojenisiteyi artırır ve bu da inme riskini artırabilir (70). Epidemiyolojik çalışmalar genel olarak kolesterol seviyelerinin inme ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği içindedir (71). Sigara içen erkeklerde yapılan geniş bir çalışması (n = 28,519) serum toplamının kolesterol düzeyleri 7.0mmol / l üzerinde olması serebral enfarktüs riskini artırdığı görülmüş (72). Bir başka büyük çalışma (n = 35,2033 erkek) toplam kolesterolün her 1 mmol / l artışı için iskemik inme oranlarında% 25 artış göstermiştir (73). Kolesterol yüksekliği ile ilgili veriler inmenin ötesine uzanır ve inme mortalitesi hakkında bilgi içerir. Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması (n = 350,977), erkeklerde serum kolesterol düzeyleri ile iskemik inmeden ölüm arasında pozitif bir ilişki olduğunu göster.

#### 2.1.2.4.9. Obezite ve vücut dağılımı

Vücut kitle indeksi (VKİ) yaygın olarak obezite seviyelerini tahmin etmek için klinik uygulamada kullanılır. VKİ, kilogram cinsinden ağırlığı ölçerek ve bu rakamı bir bireyin boyunun metre karesine bölerek hesaplanır (74). VKİ'si 18.5-24,9 kg / m<sup>2</sup> olan yetişkinler normal olarak sınıflandırılır, VKİ'si 25-29,9 kg / m<sup>2</sup> olan kişiler aşırı kilolu ve VKİ > 30 kg / m<sup>2</sup> olan obezite belirtileridir. 57 prospektif çalışmanın yakın tarihli bir işbirliği analizi (n = 900.000) VKİ tarafından ölçülen obezitenin genel mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir (75). VKİ düzeyi 25-50 kg / m<sup>2</sup> arasında olan bireyler için VKİ mortalite riskindeki her 5 kg / m<sup>2</sup>'lik artış için %30 (5 kg / m<sup>2</sup> 1.29, %95 CI 1.27-1.32 başına İK) ve vasküler mortalite riski artmıştır. İnme ile ilgili olarak, 10 prospektif çalışmanın kombine bulguları VKİ'deki her 5 kg / m<sup>2</sup>'lik artışın %40 daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. VKİ'nin obezite ölçüsü olarak kullanılması yaşlılarda uygunsuz olabilir, çünkü VKİ ve kilo aynı kalsa bile yaşlılarda yağlanma artabilir (76). Strok riski ve obeziteye bakıldığında inme yaşlılarda daha sık görüldüğü için (77) obeziteyi tahmin etmek için VKİ yerine bel / kalça oranı ölçümünü kullanmak daha uygun olabilir. VKİ ile bel çevresi arasında yüksek bir korelasyon olmasına rağmen, karın vücut yağı VKİ dan daha güçlü bir inme riski gibi öngörülebilir (78). Artmış bel-kalça oranının tüm ırk-etnik gruplardaki kadın ve erkeklerde daha fazla inme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). Obezite ve inme riski arasında bir ilişki kurulmuş olmasına rağmen, obezitenin inme rekürrensi ile bağlantılı olup olmadığını belirlemek için çok az araştırma yapılmıştır (80).

#### 2.1.2.4.10. Fiziksel inaktivite

Fiziksel hareketsizlik ve inme riski arasındaki bağı gösteren çok sayıda araştırma vardır (81). Fiziksel aktivite seviyeleri ile inme insidansı arasında ki ilişkiyi araştıran kendi kendine raporlama ile yapılan 3 büyük prospektif kohort çalışma var. 11.130 erkeğin ilk çalışmasında (ortalama 54 yaşında) fiziksel aktivite değerlendirildi. Başlangıçta ve ardından 11 yıllık takipte ve bu dönemde inme sıklığı kaydedildi. Katılımcıların fiziksel aktivite yapmak için harcadıkları zaman miktarı (spor, yürüyüş ya da tırmanma merdiveni olarak tanımlanan), öz rapor (kcal / hafta). Bu çalışma haftalık enerji harcaması arttıkça inme riskinin azaldığını göstermiştir (82). İkinci çalışma, 39.315 kadın ortalama 11,9 yıl takip edilip değerlendirildi (83). Bu süre zarfında kadınların 579'u inme geçirdi. Şiddetli fiziksel aktivite felçte azalma ile



ilişkili değildi. Bununla birlikte, haftada iki saatten fazla yürümek ve canlı bir tempoda yürümek, inme riskinde% 30 ve% 47'lik bir azalma ile ilişkilendirildi (83). Son çalışma hem erkek hem de kadınları araştırdı. Önceki çalışmanın aksine, araştırmacılar, orta ila ağır yoğun fiziksel aktivite ile daha düşük inme riski saptamışlar. Bu etkileşim erkek katılımcılarda daha belirgindi. (84)

### **2.1.5. İnme komplikasyonları**

#### **2.1.5.1. İletişim**

Strok sonrası hastalarda gelişen iletişim bozukluklarının en sık sebebi dizartri ve afazidir. (85). Afaziye yönelik olarak iki şekil tedavi uygulanmakta. Yoğun ve kısa süreli uygulanan (11 hafta süreyle haftada ortalama 8,8 saat) tedavi ve genel uygulama (23 hafta süreyle haftada ortalama 2 saat). İkisi karşılaştırıldığında yoğun ve kısa süreli tedavinin daha faydalı olduğu görülmüş. Tedavi yoğunluğunun hastanın klinik özelliklerine göre ve tolere edebildiği düzeylerde belirlenmesi önemlidir. Güncel bilgiler tedaviye erken dönemde başlanması ve haftada en az 2 saatlik bir tedavi sürecinin daha iyi sonuçlar sağladığını göstermektedir (86).

#### **2.1.5.2. Disfaji**

Disfaji inme sonrası erken dönemde ortaya çıkan ve hastaların neredeyse % 50 sinde aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon, kilo verme, malnutrisyon riskinin artmasına ve klinik kötüleşmeye neden olabilen bir durumdur (86).

#### **2.1.5.3. Güç kaybı**

İNME sonrası en sık rastlanan sorunlardan biride ekstremitelerde ki motor güçsüzlük; olguların 3'te 2'sinde üst veya alt ekstremitelerde güç kaybı bulunur. Bir meta analizde güçlendirme egzersizlerinin (tekrarlayıcı kas kasılmaları, biyofeedback, elektriksel uyarı, kas eğitimleri, progresif direnç egzersizleri) tüm hastalara hafif derecede de olsa yararlı olduğunu göstermiştir (86).İNME sonrası oluşan güç kaybı hastanın bağımsızlığını etkiler ve bu bağımsızlığı ölçen belli skalalar vardır. MRS spesifik görevlerin gerçekleştirilmesinden ziyade bağımsızlığı değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Böylelikle nörolojik defisite karşı gelişen mental ve fiziksel adaptasyonlar da değerlendirilmiş olmaktadır. Hastanın inme öncesindeki aktivitelerin

tümünü yapıp yapamadığı da değerlendirme kapsamındadır (87). Skalanın evreleri şu şekilde tanımlanmıştır.

0: Semptom yok;

1: Semptomlara rağmen belirgin yetersizlik yok; her zamanki görevleri ve aktiviteleri yerine getirebilir.

2: Hafif yetersizlik; önceki aktivitelerin tümünü yerine getiremez, ancak yardım almadan kendi iflini görebilir.

3: Orta yetersizlik; bir miktar yardıma ihtiyacı olabilir, ancak yardımsız yürüyebilir.

4: Orta ağır yetersizlik; yardımsız yürüyemez, yardım almadan kendi ihtiyaçlarını gideremez.

5: Ağır yetersizlik; yatağa bağımlı, inkontinans, sürekli bakım ihtiyacı vardır (88).

#### **2.1.5.4. Görme sorunları**

İnme sonrası hastaların yaklaşık olarak üçte birinde çoğunlukla homonim hemianopsi şeklinde olmak üzere görme alanı kaybı oluşmaktadır. Görme sorunları çift görme, oküler konverjans, ışık hassasiyeti, nistagmus gibi önemli işlevsel sorunlara neden olabilmektedir. İnme sonrası görme sorunu olan hastaların titizlikle değerlendirilmeli gerekirse göz hastalıkları görüşü alınması gereklidir (86).

#### **2.1.5.5. Epilepsi**

60 yaş üzeri olan epileptik nöbetlerin %77'si organik bir nedene bağlıdır ve bu olguların %45'inde sebep inmedir (89).

#### **2.1.5.6. Demans**

İnme ve demans yaşlılarda önemli disabilite nedenleridir. İnme demans ile belirgin derecede ilişkilidir. Vasküler sebepler tanınabilir, 1/77 önlenebilir ve tedavi edilebilir olduğundan inmeyle ilişkili kognitif bozulmanın tanı ve tedavi şansı bulunmaktadır. Serebral infarkt ve demansın her ikisi de yaşlı olgularda sık olup gerek klinik gerekse nöropatolojik olarak sıklıkla birlikte bulunurlar (90).

#### **2.1.5.7. Spastisite**

Spastisite inmeyi takiben her 4 kişiden 1'inde görülür (91). Spinal veya serebral lezyonu olan birçok hasta, yürüme hızı ve istemsiz uzuv hareketi ile spastik hareket bozukluğuna sahiptir (92). Spastisite, kortikospinal yolların yolu boyunca herhangi bir

verde bulunan bir lezyondan kaynaklanan kas tonusunun bir anormalliğinden biridir ve premotor ve ek motor alanlarını içerir (93). Lance'nin yaptığı tanıma göre spastisite; tonik germe reflekslerinde hıza bağımlı artış ile karakterize bir motor hastalıklıdır ve germe reflekslerinde aşırı uyarılma sonucu tendon cevaplarının arttığı bir üst motor nöron sendromunun bir bulgusudur (94). Lance'in tanımı, duyuşal katkıları ve aktif fonksiyonel hareketin sonuçlarını ihmal ederek spastisiteyi anlamamızı kısıtlıyor. Spastisitenin tanımlanmasında daha ilerici bir yaklaşım, Spastisite Ölçümü Veritabanı Kurulumu Destek Ağı konsorsiyumu tarafından şu şekilde tanımlandı: "kasın aralıklı veya sürekli aktivasyonu olarak ortaya çıkan üst motor nöron lezyonundan kaynaklanan düzensiz sensorimotor kontrolü"(95).

Klinikte en sık kullanılan spastisitenin klinik ölçüm testi MAS'dır (96). MAS literatürde yoğun olarak kullanılmıştır ve geçerlilik ve güvenilirliği olabilir. MAS, geçerli bir ölçü olmasına rağmen pasif germeye direnç, spastisite ile biyomekanik ve yumuşak doku değişimlerini değişikliklerini ayırt edemez ve MAS'ı spastisitenin bir ölçüsü olarak kullanırken dikkatli olunması gerekir (97, 98). Spastisite, eklemdede kontraktür ve yumuşak doku değişiklikleri içeren pasif germeye karşı nörojenik olmayan direnç ile ilişkilidir. Kontraktür hareket aralığında azalmaya yol açabilen kas dokusu, pasif gerilmeye direnç sağlayabilir (99). Benzer şekilde, yumuşak doku değişiklikleri veya eklem sertliği de rol oynayabilir. Spastisiteyi pasif gerilime karşı nörojenik direnç olarak izole etmemek spastisite değerlendirmesinde yaygındır ve abartılı prevalansa yol açabilir. Pasif uzamaya karşı direnç, sadece uzatma refleksinin aşırı dayanıklılığına bağılı değildir ve kontraktür ile ilişkili olabilir (100). Dolayısıyla, spastisite değerlendirmesi, pasif hareket aralığının eşzamanlı bir ölçüsünü içermelidir. Bu, spastisitenin karakteristik anormal kas aktivitesinin ortaya çıkmadığı refleks eşliğinin altındaki yavaş esneme hızları ile mümkündür (101).

Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda BoNT uygulanması, fokal spastisitenin yönetimi için kullandıkları en etkili ve iyi tolere edilen müdahalelerden biridir (93). Genel olarak, hiçbir tedavi seçeneği tüm bireylerde spastisiteyi başarılı bir şekilde tamamen geçirmez. Fiziksel rehabilitasyon modaliteleri, farmakolojik müdahaleler, enjeksiyon teknikleri, intratekal baklofen ve son olarak cerrahi işlemlerin ilerlemesi ile spastisite tedavisinde alınan yollardır. Tedavide ilk olarak en koruyucu taktikler kullanılır (102).

## 2.2. Botulinum Toksin

Hareketli bir bakteri olan Clostridium Botulinum'un bir toksini olan BoNT; ilk defa 1897'de cılız jambonun bir cenazeye katılan birçok misafirde botulizm semptomlarına neden olmasıyla keşfedilmiş. Mikrobiyoloji profesörü olan Emilie van Ermengem, Ghent Üniversitesi'nde Bacillus botulinum adını veren bu hastalıklardan sorumlu ajanı keşfetti (103). 1946'da bu toksin araştırmacı Edward Schantz tarafından arındırıldı ve toplu miktarlarda üretildi. Neredeyse yirmi yıl sonra, BoNT enjeksiyonlarının bir civciv embriyosunda kaslara uygulandığında felci ve atrofiyi indüklediği bulundu (104). Bu bulgu, birçok hareket ve otonomik bozukluklar üzerinde yapılan geniş araştırmaları körükleyerek ağrı ve hareketliliği değerlendirmek için çeşitli hayvan modellerinin oluşturulmasına yol açtı. Ağrı modülasyonu BoNT'nin katılımı periferik enflamatuar ağrıyı (105), visseral ağrı (106) ve nöropatik ağrıyı (107) değerlendirmek, esas olarak, fare ve sıçan modelleri kullanılarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar, BoNT'nin birçok nörolojik durumun neden olduğu ağrıyı büyük ölçüde azaltabileceği fikrini destekledi. BoNT'nin farelerin gastrocnemius kası üzerindeki etkileri, pasif germe sırasında gastrocnemius kası sertliğinin belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (108). Tavşanların masseter kasına yapılan enjeksiyonları içeren bir çalışma, BoNT'nin paralitik etkilerini gösteren kasın EMG aktivitesinin anında azaldığını buldu (109). İnme sonrası spastisite semptomlarını yönetmek için terapötik bir ajan olarak BoNT'nin emniyetini ve etkinliğini test eden insan denemeleri, 1996'da Simpson'ın bir plasebo grubuna kıyasla üç farklı dozun etkilerini göstermesiyle başladı. Enjeksiyondan iki, dört ve altı hafta sonra değerlendirilen tüm BoNT grupları, plaseboya göre daha iyi sonuçlar gösterdi (110). Botulinum nörotoksini, nöromüsküler kavşakta nörotransmitter asetilkolinin salınmasını bloke ederek terapötik etki sağlar ve kas gevşemesine neden olur (111). BoNT'nin enjeksiyonu, spastisitenin etkisini azaltmayı ve klinisyenlerin engelliliği artırabilecek kalıntı fiziksel bozuklukları daha etkin bir şekilde düzeltmesini sağlamayı amaçlamaktadır (112).

## 2.3. Spinal Refleksler

Spinal refleksler konusunda çeşitli tanımlamalar yapılabilir. Bunlarda birisi şu olabilir: Çevresel alıcı organların uyarılması sonucu, efektör organların organizma yarısına yönelmiş istem dışı yanıtlılığıdır. Spinal refleksler her ne kadar istem dışı

iselerde, bu onların her zaman bilinç dışı olduğu anlamına gelmez. Bu da şunu vurgular; spinal refleksler hem segmentel düzeyde hemde supraspinal olarak değişmeye uğratılabilir. Spinal refleksler ağırlıklı olarak segmental karakter taşıyıcılar da suprasegmental etkiler devamlı olarak bunları ayarlayıcısı ve düzenleyicisi olurlar. Spinal refleksleri incelerken suprasegmental etkileri gözden geçirmek gerekir (113).

Spinal reflekste semental olarak üç bölüm ayırt edilir: Birincisi refleksi uyartacak uyarı etkiyi alan ve omuriliğe götüren bölüm; refleksin afferent koludur. Burada çevresindeki değişimleri yakalayan çevresel reseptörler ile meydana gelen sinyalleri omuriliğe taşıyan afferent/ duyu sinirlerinden oluşmuş afferent lif sistemi yer alır. İkincisi omuriliğe gelen afferent sinyaller veya impulslar sıklıkla bir spinal ara-nöron havuzu içine girerler. Bunlarda segmental spinal ve supraspinal etkilerle sinyaller değişmeye uğrayabilir ve organizmaya en uygun emir/ sinyal motor nöronlara ulaşır. Ara-nöron havuzu, efektör motor nöron (MN) havuzu ile birlikte çalışır ve hepsi birlikte refleksin spinal merkezini oluştururlar. Üçüncüsü değişmeye uğratılmış olan ve olmayan afferent impulsların MN'a varışı ve buradan motor sinir liflerine impuls akışı ile refleksin efferent kolu çalışır. MN'lar motor aksonlar ve bağlantılı çizgili kaslar efferent sistemi yaparlar (113).

### **2.3.1. Flexör refleksi**

Kutanöz spinal refleksler üzerine yapılan ilk araştırmalar Sherrington'un 'nosiseptif fleksiyon refleksi' üzerine yaptığı temel çalışmayla sürüyordu. Sherrington, decerebre kedisi içinde, zararlı deri stimülasyonunun, ipsilateral arka kolunda ekstansör kasları inhibe ederken genellikle fleksör kasları uyardığını gösterdi. Bu hareket, ekstansör kasların uyarılması ve çapraz uzatma refleksi olarak bilinen kontralateral uzuv içindeki fleksör kaslarının inhibisyonu eşliğinde fleksiyon refleksi (FW) olarak bilinir hale geldi (114) Bunu takiben , ortak bir refleks yolunun kutanöz, eklem ve grup II ve III kas afferentlerinden oluştuğu teorisi yapıldı. Bu ortak yoldaki bu afferentlerin kombinasyonu, fleksör refleks afferent (FRA) olarak bilinir hale geldi (115). FRA kavramı, tanım olarak, bir refleks yolunun, her biri birkaç farklı refleks yoluna katkıda bulunabileceğinden, bu birincil afferentlerin, kendi sistemlerinden ziyade, ortak spinal internöronlar üzerindeki yakınsamasıyla tanımlanması gerektiğini ima etti (116).

### 2.3.2. Eksitatör refleks

Eksitatör refleks, bir uzuvun, tipik olarak zararlı uyarılardan hızlı bir şekilde çıkarılmasını kolaylaştırarak, vücudun bölümleri ve çevre arasındaki etkileşimler için önemli bir koruyucu mekanizmadır (117). Tamamen koruyucu bir mekanizma olarak, eksitatör refleks, sabit duyuşal-motor etkileşimlerinin olduğu bir ortamda gerçekleştirilen tekrarlanan motor hareketlerine göre adapte olur veya gelişir. Zira bu adaptasyonların çoğu doğum sonrası gelişimin erken döneminde ortaya çıkmaktadır (118). Bir uyarana maruz kaldığında, uyarıcı refleks, sessiz bir kas içinde, tüm uzuvların çekilmesini kolaylaştırmak için üst ekstremite kaslarını aktive etmeye yarayan, artmış kas aktivitesi periyodu üretir (119). Tipik olarak, bu refleks, zararlı stimülasyon kullanımıyla uyarılır, ancak zararlı olmayan stimülasyon kullanımı da benzer etkiler göstermiştir. Örneğin, uyarıcı refleks, radyant ısı, ışık darbeleri ve küçük hava ponponları kullanılarak kedilerde uyarılmıştır (120).

### 2.3.3. Hoffman refleksi– H refleksi

H-refleksi, elektriksel uyarıya bağlı gelişen bir refleks analogudur (121). H-refleksini ortaya çıkarmak için, karışık duyuşal ve motor sinir liflerinden oluşan bir periferik sinir dalına bir perkütan elektrik stimülasyonu iletilir. Sinir liflerinin depolarizasyonu eşik seviyeye ulaştığında, hareket potansiyelleri hem yükselen hem de azalan yönlerde sinir lifleri üzerinde uyarılır ve yayılır. Daha sonra, iki tür bileşik kas aksiyon potansiyeli olan M-dalgası ve H-dalgası, bu sinir lifi tarafından uyarılan iskelet kasından kaydedilebilir. M-dalgası, a-motor nöron aksonları boyunca elektriksel stimülasyonun konumundan kası boyunca hareket eden uyarılmış hareket potansiyelinin bir sonucu olarak kasta kaydedilmiştir (122). M dalgası genliği, aynı anda aktif hale getirilen  $\alpha$  motor nöron aksonlarının sayısını yansıtır (123). Aynı test koşulları ve aynı şiddetteki stimulus altında, bu ortodromik aksiyon potansiyeli, tutarlı bir genliğe sahip olmalıdır çünkü efferent sinir liflerinin, nöromüsküler birleşme ve kas liflerinin fizyolojik özellikleri ile belirlenir ve duyuşal girdilerden ve omurilikten etkilenmez (124). Bununla birlikte, M dalgasının büyüklüğü değişebilir. M dalgası boyutundaki değişimler kas lifi uzunluğundaki değişikliklerden, kas lifi ve EMG elektrotları arasındaki mesafeden ve hareketler sırasında sinir ve stimülasyon elektrotları arasındaki uzamsal ilişkidir kaynaklanabilir (123). Örneğin, eklem

pozisyonundaki ve kas kasılma seviyesindeki değişiklikler sarkoma boyunca aksiyon potansiyel yayılımını değiştirebilir, bu nedenle M-dalgası tepkisinin boyutu ve süresi değişir (124). Elektrik stimülasyonun olduğu bölgeden aksiyon potansiyelleri afferent lifler üzerinde, özellikle Ia grup lifleri üzerinde hareket eder, daha sonra bir H dalgasını indükleyebilecek olan spinal motonöron havuzuna doğru hareket eder. Ia grup lifleri terminallerinden yeterli miktarda nörotransmitterler serbest bırakılırsa,  $\alpha$ -motonöronlar eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) ile cevap verecektir. Daha sonra EPSP uyarma eşiğine ulaşırsa bir aksiyon potansiyeli oluşturulabilir. A-motor nöron tarafından oluşturulan aksiyon potansiyeli, efferent motor sinir lifi boyunca, sinirin innerve ettiği kas liflerinde (H-dalgası) bir aksiyon potansiyeline yol açan nöromüsküler birleşme noktasına ilerler. Kasta kaydedilen H-dalgası, farklı motor birimlerinin toplam hareket potansiyelleridir, bu nedenle genliği, a-motor nöron havuzundaki münferit motor nöronların uyarılabilirliğine bağlı olarak değişebilir (125).

Duyusal Ia lifleri normalde daha büyüktür, bu nedenle motor liflerinden daha düşük bir uyarma eşiğine sahiptir (126). Düşük elektriksel stimülasyon ile uyarıldığında, aksiyon potansiyelleri sadece duyusal Ia lifler üzerinde ortaya çıkar, bu nedenle M-dalgası yokken H-dalgası kaydedilebilir. Elektriksel Stimülasyon yeterince yüksek olduğunda motor liflerini de aktive eder, a-motor nöron aksonları üzerindeki uyarılmış aksiyon potansiyeli, stimülasyonun konumundan artan ve azalan yönde hareket edecektir. A-motor nöron aksonlarındaki artan (antidromik) aksiyon potansiyeli, aynı aksonlardaki omurilikten inen aksiyon potansiyeli ile çarpışır. Bu nedenle, H dalgası daha küçük olabilir veya artan stimülasyon yoğunluğu ile kaybolabilir. Buna karşılık, a-motor nöron aksonları üzerinde inen (ortodromik) aksiyon potansiyeli, stimülasyonun konumundan kasın içine doğru hareket eder ve M dalgası ile sonuçlanır. M dalgasının genliği, maksimum seviyeye ( $M_{max}$ ) ulaşılan kadar aşamalı olarak artan stimülasyon yoğunluğu ile büyür (127). Belirli bir stimülasyon yoğunluğu ile H dalgasının genliği, hedef motorlar üzerindeki Ia lifleri üzerinde uyarıcı etkisinin geçerli bir göstergesidir (127).

#### 2.3.4. Tendon refleksi T- refleksi

Bir tendonun, bir refleks çekici vasıtasıyla hafif vuruşla, bir kas gerginliğinden kaynaklanan fazık bir esneme refleksini ortaya çıkardığı bilinmektedir (128). Tendon uyarımı, kas iğlerinin afferentlerini aktive ederek spinal refleksler üretir (129). Bu, kaslarda en hızlı iletken lifler olan Ia afferentlerinde senkronize bir voltaja yol açar. Bu afferent sinir lifleri, spinal alfa motor nöronlarında ve omuriliğin farklı segmentlerinin ön boynuzundaki internöronlarda sinaps sonrası potansiyeller üretir. Omurilik, motor nöronlar vasıtasıyla kaslara (efferent yolu) sinir uyarıları geçirerek kasılmalarına neden olur (130). Tendon vurumuna yanıt olarak kas kasılmasının gerçekleşmesi için yaklaşık 20-25 ms'lik bir gecikme vardır (131). Bir tendon vurumu ile ortaya çıkan eşzamanlı kasın kasılması veya kısalması, kastaki gerilme miktarıyla orantılıdır ve birkaç milimetrelik bir alandadır (132). Tendon vurumu boyunca üzerinde boyunca artan kuvvetin bir sonucu olarak kasılma maksimum değere yükselir. Bu tavan etkisi muhtemelen, kas iğlerinin maksimum olarak uyarılmasından ve tendon kuvvetini daha da artırarak daha fazla bir artış elde edilememesinden kaynaklanmaktadır (133).

Refleks büyüklüğündeki değişiklikler sinir sistemi, yorgunluk ve yaşlanma bozuklukları hakkında fikir verir. Tendon refleksleri hem etkilenen uzuvun fonksiyonel kabiliyetini hem de bir ilacın ya da terapötik tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir (134). Üst motor nöron (motor korteks kaynaklı ve son ortak yola bilgi taşıyan nöronlar) hastalıkları, hiperaktif tendon refleksleri ile karakterize edilir. Bir kasın gerilmesi sırasında artan pasif direncin eşlik ettiği bu artmış tendon refleksleri, spastisite “pasif gerilime karşı artan direnç” olarak tanımlanmıştır (92). Bir hiperaktif refleks, refleks arkının uyarılabilirliğini etkileyen kortikosinal kanal gibi iniş yollarının bütünlüğüyle ilgili rahatsızlıkları ifade eder (135). Bu gerdirmeye refleksleri, spastisitede artmış olan kas tonusunun miktarına karşılık gelen kısa gecikmelere ve büyüklüklere sahiptir (128). Spastisitede ortaya çıkan abartılı refleksler, presinaptik Ia inhibisyonunun azalması gibi birçok faktöre bağlanmıştır (136). Spastisite de gözlenen artmış refleks yanıtlarına motor nöron uyarılabilirliğinin artmış olması neden olduğu ileri sürülmektedir (137). Bunun tersine, alt motor nöronların (omurilikten kaynaklanan ve iskelet kasında sonlanan nöronlar) hastalıkları, azalan veya bulunmayan tendon refleksleri ile karakterize edilir. Azalan



refleksler, genellikle refleksin afferentindeki veya efferent yollarındaki bir rahatsızlıktan dolayı ortaya çıkar ve periferik sinir sistemindeki hastalıkların bir göstergesidir (128). Tendon refleksleri aynı zamanda kortikosinal yolları kesen lezyonların simetrisi hakkında değerli bilgiler sağlar. Hiperaktif refleksler tek taraflıysa, lezyon karşı tarafın kortikospinal kanalında bulunmalıdır (135). Tendon refleksleri, omurilikteki lezyonların pozisyonuna da işaret eder. Örneğin, azalmış bir triceps refleksi, C6-C7 omurilik segment boşluğunda bir lezyon olduğunu gösterir (130).

Teşhis için derin tendon reflekslerinin kullanılmasının birkaç dezavantajı vardır. Germe reflekslerinin nicelleştirilmesi, sıkı bir şekilde standartlaştırılmadıkları zaman bir sorun haline gelir. Genlik ve hız açısından standart bir bozulma, tekrarlanabilir gerilme refleksleri oluşturmak için çok önemlidir (128). Kontrollü bozulmalar, programlanmış elektronik çekiçlerle üretilebilir. Hasta popülasyonlarında sarkık ve daralmayan kaslardan reflekslerin üretilmesi zordur. Ayrıca, rahat sağlıklı bireylerde tendon refleksleri ortaya çıkarmak da motor nöronların hipo-esnekliği nedeniyle zordur (130).

Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SSEP'ler) ve motor uyarılmış potansiyeller (MEP'ler) dahil olmak üzere refleks tepkilerini kaydetmenin ve analiz etmenin çeşitli yolları vardır. Bir SSEP, bir uyarıcı impulsın omurilik ve periferik sinir sistemi üzerinden ne kadar iyi iletildiğini gösterir veya temel olarak sinir liflerinin bütünlüğünü belirler (138). Öte yandan, MEP'ler üst ve ekstremitelerden kaydedilir ve kortikal ve omurilik yollarının stabilitesini, özellikle de omurilik yaralanmasının ardından hasarı değerlendirmek için kullanılabilir (138). Bu elektrofizyolojik kayıtlar, santral sinir sistemi(CNS) ve periferik sinir sistemindeki (PNS) nöronal devrelerin fonksiyonel değerlendirilmesine olanak sağlayan temel fizyolojik mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlar (139).

Bir periferik mikst sinirin distal uyarımını şizleyen periyotta, M- yanıtından daha geç latanslıyanıtlar meydana gelebilir. Bunlara EMG terminolojisinde Geç Yanıtlar adı verilir. Bunlar genellikle alfa motor akson üzerinden dönen dalgalardır veya monosinaptik reflekslerdir. Bu geç yanıtlar latansları farklı uyarım yerlerine göre latans değişimleri, farklı uyarım şiddetine göre değişimleri ve de çift uyarıya olan yanıtlılıkları ile birbirinden ayırt edilirler. Bunlar F yanıtı, A- yanıtı ve akson refleksi

ve H refleksi. H refleks tüm geç yanıtlar içinde gerçek monosinaptik gerilme refleksini temsil eder (113).

### **2.3.5. Spinal inhibitör yollar**

Birkaç farklı inhibitör yolak, spinal motonöronların, istemli harekete bağlı olarak aktivitesinin kontrolüne katkıda bulunur. Bunlardan 3 inhibitör yolda olan bozukluklar spastisitenin patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

#### **2.3.5.1 Disinaptik resiprokal Ia inhibisyon**

Spinal motonöronların inhibisyonunu sergileyen çeşitli segmental refleks yolları arasında en çok ilgi çeken disinaptik karşılıklı Ia inhibisyon yolağıdır. Bu yol, agonist kaslar istemli hareketler sırasında aktive edildiğinde, antagonist kasların gevşemesinin sağlanmasında rol oynar (140). Ayak bileği dorsifleksörlerinden plantar fleksörlere kadar olan yolda olan interpoze internöronların sağlıklı deneklerde tonik olarak aktif olduğuna dair kanıtlar sağlanmıştır ve yol böylece soleus motor nöronlarının dinlenme deneklerinde düşük uyarılabilirliğini korumaya katkıda bulunmaktadır (141). Multipl skleroz, inme, spinal kord yaralanması ve kalıtsal spastik paraparezi olan spastik hastalarda ayak bileği plantarfleksör motoneuronlarının azalmış karşılıklı inhibisyonu da bulunmuştur (142). İnmeli hastalarda bilek kasları arasında karşılıklı inhibisyonun azaldığına dair kanıtlar da sağlanmıştır (143), ancak bilek seviyesindeki inhibisyonun Ib inhibitör internöronlar tarafından aracılık etmesi muhtemel olduğundan, bu bulgunun nasıl yorumlanması gerektiği açık değildir. Spastik hastalarda ayak bileği plantarflexörlerinden dorsiflexörlere karşılıklı inhibisyonun arttığı bulunmuştur (144). Bu nedenle azalmış karşılıklı inhibisyon spastisitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (2).

#### **2.3.5.2. Rekürren inhibisyon**

Tekrarlayan inhibisyona, omuriliğin ventral boynuzunda bulunan ve motor aksonlarından uyarıcı teminatlar aldığı ve tekrar motor nöronlara ve ayrıca bir inhibe edici interneuronlara yansıttığı Renshaw hücreleri aracılık eder (145). İnsan deneklerinde tekrarlayan inhibisyonun incelenmesi kolay değildir, ancak Pierrot-Deseilligny & Bussel (1975) bunun mümkün olduğu karmaşık bir H-refleks tekniği geliştirmiştir. Tekniğin temeli, Renshaw hücrelerini aktif hale getirmek için önceki bir

refleks boşalmasını kullanmak ve bu aktivasyonun daha sonra uyarılmış bir test refleksi üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu teknikle, istirahatte tekrarlayan inhibisyonun spastisiteli hastaların çoğunda normal görüldüğü gösterilmiştir (146). Ancak spastik hastalarda istemli hareket sırasında inhibisyonun bozulmuş bir modülasyonu gözlenmiştir (146). Hem supraspinal hem de travmatik spinal lezyonlara sahip bazı hastalarda tekrarlayan inhibisyon artışı görülebilir (146) bu durum spastisitenin gelişiminde katkıda bulunmuş olabilir.

### **2.3.5.3. Otojenetik inhibisyon**

Otojenetik Ib inhibisyonu aslen 1950'lerde kedi omuriliğinde tarif edilmiştir (147). Bu İnhibisyon, Golgi tendon organlarından gelen Ib afferentlerinin aktivasyonundan kaynaklanır ve aynı kasın motor nöronlarına yansıtan segmental inhibitör internöronlar aracılık eder. Ib inhibisyonu, tibial sinirden dalın uyarılmasıyla da insan deneklerinde gösterilebilir. Medial gastrocnemius kası ve soleus H-refleksojenik inhibisyonun müteakip depresyonunun ölçülmesi aslen 1950'lerde kedi omuriliğinde tarif edilmiştir (148). Bu inhibisyon sağlıklı deneklerde kolayca gösterilse de, Delwaide & Olivier (1988) altı hemiplejik hastanın altısında paretik tarafta herhangi bir inhibisyon üretmedi, fakat bunun yerine birçok denekte kolaylaştırıcı bir etki gözlendi. Bu, Crone ve ark.'ları (2006) tarafından hemipleji hastalarının uzunlamasına çalışmalarında gözlenen common peroneal sinirin (CPN) uyarılmasının ardından soleus H-refleksi üzerindeki belirgin kolaylaştırıcı etkiyle ilgili olabilir (2). Hiperrefleksi gelişimine paralel olan bu kolaylaştırmanın ortaya çıkmasının olası bir açıklaması, kedi omuriliğinde tarif edilenlere benzer şekilde, eksitator Ib afferent yollarının eksitabilitesinin artmasıdır (149).

### **2.3.5.4. Presinaptik inhibisyon**

Omurga motorlarının aktivitesini düzenleyen iki temel inhibe edici mekanizma vardır. En evrensel olarak kabul edilen mekanizma, inhibitör postsinaptik potansiyel yoluyla postsinaptik inhibisyonudur. Genellikle saldırı altında olan diğer mekanizma primer afferent depolarizasyon yoluyla presinaptik inhibisyonudur(150). Bir motor nöronda afferent bir stimulusa yanıt olarak ortaya çıkan EPSP'nin genliğı, bu la afferent liflerin belirli bir interneuron ile akso-aksonik sinaps yoluyla önceden

depolarizasyonu meydana gelirse azalır. Bu presinaptik inhibisyon olarak bilinir. Bu presinaptik inhibisyon sürecine dahil olan spesifik internöronlar da inen yollar tarafından kontrol edilir. Bu, önemsiz gelen bilgilerin otomatik olarak bastırılmasına izin verir (151).

#### **2.3.5.5. Postaktivasyon depresyon:**

Kas lifinin primer sonlanımdan gelen aferent bir lif, orijinli oldukları kastan doğuran a-motor nöronlara monosinaptik uyarıcıya (monosinaptik ark refleksi) sahiptir. Bu la alternatif liflerin deriden elektriksel uyarılması, H-refleksi olarak bilinen ve buna karşılık gelen kasta senkron bir tepki üretir (152, 153). Elektrik stimülasyon hızının arttırılmasıyla elde edilen Aa liflerinin tekrarlayan aktivasyonunun H-refleks genliğini azalttığı uzun zamandır bilinmektedir. Uyarın hızının H-refleks genliği üzerindeki bu depresif etkisi, aktivasyon sonrası depresyon olarak adlandırılmıştır ve muhtemelen presinaptik terminalde kolayca serbest bırakılabilen vericideki değişiklikleri içerir (154). Genel olarak aktivasyon sonrası depresyonun, sadece bir motoneurone sinapsında değil, muhtemelen tüm sinapslarda (yani, afferent fiber-interneurone synaps, interneurone-motoneurone synaps, vb.) meydana geldiği varsayılmıştır. Omurilikte, bu mekanizma tüm sinapslarda sinaptik aktarımı baskılar (155).

Ayak bileği eklemının pasif dorsifleksiyonunu takiben soleus H-refleksinin 10 saniyeden daha uzun süre bastırıldığı gösterilmiştir. Bu depresyon, bacak kaslarında bulunan reseptörlerle büyük çaplı (Ia) afferentlerin aktivasyonundan kaynaklanıyordu, çünkü diz eklemının hemen altındaki büyük çaplı liflerin iskemik bir bloğu depresyonu ortadan kaldırırken, ayak bileğinin proksimalinde ki iskemik blok etkisizdi. H-refleksin depresyonuna, motornöronal uyarılabilirlikte ki değişikliklerin neden olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle uzun süreli depresyonun presinaptik düzeyde etkili mekanizmalardan kaynaklandığı gösterildi. PAD'ın şartlandırma uyarıcısı tarafından aktive edilen afferentlere sınırlı kalmaktadır. (156).

SSS lezyonlu hastalarda Ia lif a motor nöron sinapsında aktivasyon sonrası depresyonda azalma belirtilmiştir (157). Spastisite şiddeti ile postaktivasyon depresyon (PAD) düzeyi ilişkili olup spastisite artınca PAD düzeyi azalmaktadır (158).

H-refleks, refleks arkının, H-refleksini uyandırmak için kullanılan sinirin elektriksel uyarımı dahil olmak üzere bir dizi farklı prosedürle aktive edilmesini takiben birkaç saniye bastırılır (156). PAD diye adlandırılan bu durumdan Ia afferent lifleri sorumlu tutulmuştur (154). PAD'da Ia afferent liflerinin presinaptik inhibisyonu gibi presinaptik mekanizmalar sorumlu olabilir (159).

#### **2.4. Spastisitede Spinal Refleks Değişiklikleri:**

Spastisitede spinal refleks inhibitör mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Bunlar;

1. Ia afferent terminallerinin presinaptik inhibisyonu.
2. Disinaptik reciprocal Ia, kas içiğinde Ia inhibisyonu antagonist kaslardan afferentler.
3. Motor akson teminatları ve Renshaw hücreleri ile tekrarlayan inhibisyon.
4. Golgi tendon organlarından karşılıklı olmayan Ib inhibisyonu.
5. Kas mili grubu II afferentlerinden inhibisyon (160).

CPN stimülasyonu, 2-3 ms şartlandırma test aralığında soleus H refleksinin önemli bir depresyonunu üretir (161). Bu depresyonun disinaptik Ia yolu ile aracılık ettiği gösterilmiştir (140). Bu varsayım altından antagonist fleksörler ve ekstansörler arasındaki simetrik merkezi bağlantılar kabul edildi ve monosinaptik Ia uyarımının gecikmesine ek olarak, inhibisyon için merkezi gecikme yaklaşık 1 ms olarak hesaplandı (140, 161). 8-10 ms'den uzun şartlandırılmış test aralıklarında, CPN stimülasyonu sağlıklı bireylerde ikinci bir inhibisyonu çağırır. Bu inhibisyon D1 (162) olarak adlandırıldı ve soleus motor nöronlarının Ia afferentlerinin terminallerinin presinaptik inhibisyonundan kaynaklandığına inanılıyor.

Multipl skleroz, inme, spinal kord yaralanması ve kalıtsal spastik paraparezi olan spastik hastalarda ayak bileği plantarflexör motoneuronlarının azalmış karşılıklı inhibisyonu da bulunmuştur (142). Azalmış karşılıklı inhibisyon spastisitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (2). SSS lezyonlu hastalarda Ia lif a motor nöron sinapsında aktivasyon sonrası depresyonda azalma belirtilmiştir (157). Spastisite şiddeti ile PAD düzeyi ilişkili olup spastisite artınca PAD düzeyi azalmaktadır (158). Bizim çalışmamızın birinci amacı inme sonrası spastisitesi gelişen çalışma grubun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitelerini ve yine çalışma

grubunun spastik alt ekstremitesi ile kontrol grubunun sağlam alt ekstremitesini karşılaştırarak spinal refleks değişimlerini saptamaktır. Bu alışmamının ikinci amacı ise spastik bacağa BoNT uygulaması sonrası 1. ve 3. ayda yaptığımız incelemelerle BoNT uygulamasının spinal reflekslerin değişimine olan etkisini saptamaktır. Literatüre bakıldığında spinal refleksler ve inhibisyon yolları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. şimdiye kadar yapılan çalışmalarda hem disinaptik hem presinaptik inhibisyon hem de postaktivasyon depresyonun birarada çalışıldığı herhangi bir çalışma yoktur. BoNT uygulamasının bu inhibitör yollarla etkinliğini değerlendiren çalışma ise az sayıda yapılmıştır. Bizim alışmamızda BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. ve 3. aylarda hem disinaptik inhibisyon hem presinaptik inhibisyon hem de postaktivasyon depresyon düzeylerine bakılarak hem spastisitede spinal refleks değişimini saptamak, hem de BoNT uygulamasının bu değişime olan etkisini göstermeyi amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Araştırmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, inme tanılı hastalardan inme sonrası alt ekstremitede spastisitesi gelişen, BoNT ve son 1(bir) ayda fizik tedavi uygulanmamış BoNT uygulama endikasyonu ve uygulaması başka bir hekim tarafından yapılmış 14 hasta ve 14 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alınmıştır (Protokol No: 2018/115). Etik kurul izni EK-1'de sunuldu. Araştırmaya dahil edilen bireylere çalışmanın amacı, hedefleri, değerlendirme programının içeriği Bilgilendirilmiş Olur Formu doğrultusunda detaylı olarak anlatıldı. İlgili formun katılımcı tarafından imzalanmasının ardından bireyler değerlendirmeye alındı.

Değerlendirmeye alınan hastaların demografik özellikleri, özellikle inme ve spastisite ile ilgili öykülerini, uygulanan medikal ve fiziksel tıp tedavilerini; BoNT uygulanmışsa süresi ve nörolojik muayene bulgularını, spastisite derecesini MAS, fonksiyonel durumunu MRS içeren, bir olgu formu dolduruldu. Olgu formuna BoNT enjeksiyonu uygulama öncesi ve sonrası 1. ve 3. ay MAS/MRS değişimleri işlendi. Spastik ve sağlam alt ekstremitte için tibial sinir motor iletim çalışmaları, tibial sinir F yanıtları ve sural sinir duysal ileti incelemeleri yapıldı. Yanıtları normal bulunan ve bilinen DM, polinöropati olmayan yakın fizik tedavi, BoNT toksini uygulanmamış ve 1 ve 3 ay önce uygulanmış hastalara soleus kası tekli ve değişen intervallerle ikili uyarımlarla H-refleks incelemeleri yapıldı. Kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesi ile, çalışma grubunun spastisitesi olan ve sağlam olan alt ekstremiteleri değerlendirilmeye alındı. Çalışma grubunun 3 olgusunun sağlam alt ekstremitelerinde H refleksi elde edilememekle beraber spastik alt ekstremitelerinde H refleksi elde edildiğinden dolayı bu 3 hasta da çalışmaya dahil edildi.

##### 3.1.1. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Hasta gönüllünün çalışmayı kabul etmiş olması
- Tek yanlı spastik hemiparezi olması

- Spastik ve sağlam bacak için tibial sinir motor iletim çalışmaları, tibial sinir f dalgaları ve sural sinir duysal ileti incelemeleri normal sınırlar içerisinde olması
- Polinöropatiye neden olabilecek DM gibi sistemik bir hastalık öyküsü olmaması
- Polinöropatisinin olmaması
- Son 6 ayda fizik tedavi almamış olması
- Daha önce spastisite nedeniyle BoNT toksini uygulanmamış olması
- Lomber diskopati öyküsü olmaması
- Nöromuskuler hastalık öyküsü olmaması

### **3.1.2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- Sağlıklı bireyin çalışmayı kabul etmiş olması
- Polinöropatiye neden olabilecek DM gibi sistemik bir hastalık öyküsü olmaması
- Polinöropati olmaması
- İnme geçirmemiş olması
- Nöromuskuler hastalık öyküsü olmaması
- Lomber diskopati tanısı olmaması

### **3.2. Değerlendirme**

İncelemeler Nihon Kohden EMG cihazı ile gerçekleştirildi. İnceleme yapıldığı gün hastaların kas gevşetici almadıklarına dikkat edildi. Kayıtların yapıldığı oda sıcaklığı  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$  idi. İyi havalandırılan ve normal aydınlatılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde yüzüstü yatar pozisyonda ve deri sıcaklığı  $32^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde iken incelemeler yapıldı.

H-refleks çalışmaları boyunca, denekler sakin bir odada pron pozisyonunda, baş nötral orta hatta ve ayaklar muayene masasının dışına serbest bir şekilde sarkacak şekilde uzatıldı. Soleus H-refleks yanıtları monopolar elektrod aracılığıyla popliteal fossada tibial sinir uyarılarak elde edildi (Resim 3.1). PAD, disinaptik ve presinaptik inhibitör reflekslerin varlığının değerlendirildiği soleus kası üzerine yerleştirilen disk elektrotları tarafından kaydedilmiştir. Filtre 10 Hz-10 kHz arasında ve 1000-4000  $\mu\text{V}$  duyarlılıkla, refleks yanıt amplitüdüleri tepeden tepeye olarak ölçüldü (Resim 2). H



refleksin boyutu maksimal motor yanıtın %15-25'i arasında tutularak bu uyarı gücü ve motor cevap inceleme boyunca kontrol edilip ve sabit tutuldu.

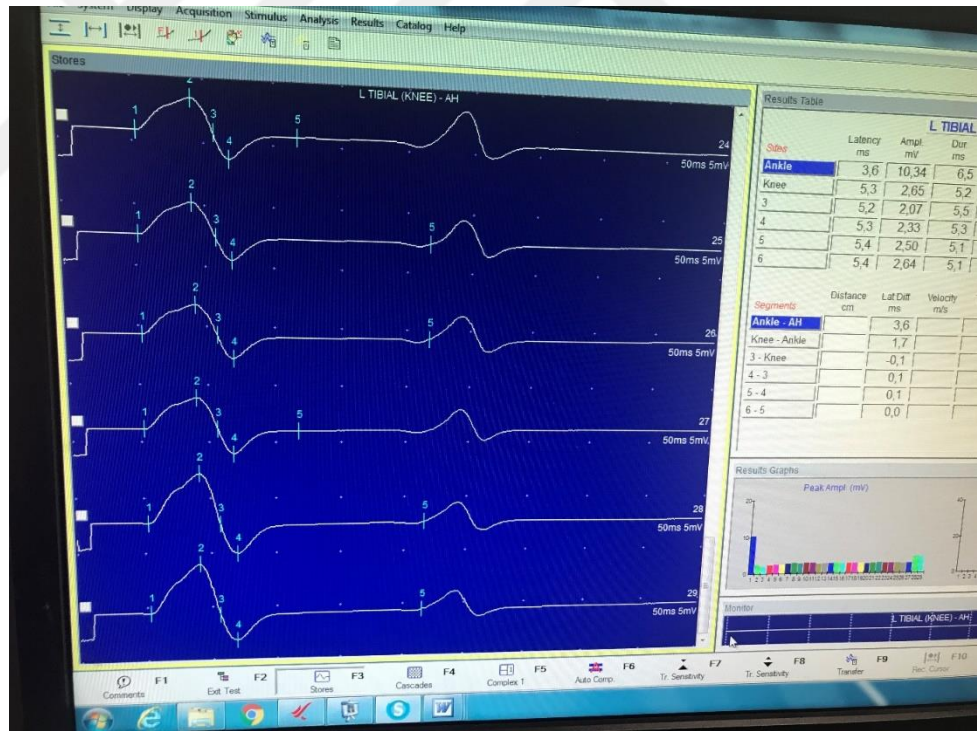


**Resim 3.1. Pron pozisyonu ve soleus H refleksinin peroneal sinir uyarımı ile şartlandırılması**



**Resim 3.2. H refleks amplitüdünün tepeden tepeye ölçülmesi**

Disinaptik ve presinaptik inhibisyon incelemeleri, Yıldız ve ark.'larının 2010 yılında Parkinson hastalarında yaptıkları çalışma ile benzer şekilde yapıldı (3). Sözü geçen yayında bahsedildiği şekilde Soleus H refleksi CPN'nin uyarımı ile şartlandırılmıştır. CPN fibula boynunun distaline yerleştirilen bipolar yüzeysel elektrodlar ile uyarıldı (Resim 3.1). Uyarı gücü motor yanıt eşığının biraz üzerine (%105) ayarlandı. Test ve şartlı uyarın intervalleri disinaptik inhibisyon için: 1-2-5 ms (Resim 3.3), presinaptik inhibisyon için ise 10-20-80-100-150 ms (Resim 3.3) arasında tutuldu. Her uyarı ve ölçüm 5 sn'de bir yapıldı (3). Şartlı soleus H refleksi amplitüdü, şartlanma öncesi / soleus H refleksi amplitüdü, şartlı refleksi amplitüd / test H refleksi amplitüd oranı hesaplanarak karşılaştırıldı. Kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesi ile çalışma grubunun sağlam ve spastik alt ekstremitesinde H max/ M max ortalama değerleri karşılaştırıldı.



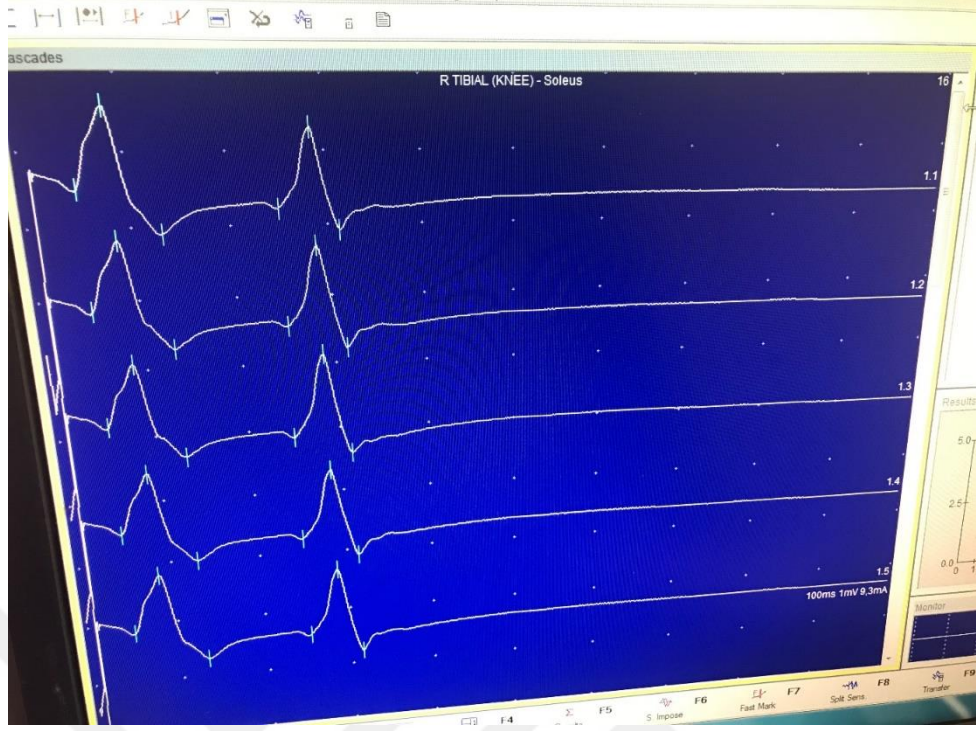
**Resim 3.3. Disinaptik ve presinaptik inhibisyon ölçümleri**

Bu çalışmada postaktivasyon depresyon düzeyi Aymard ve ark.'larının 2000 yılında yaptığı çalışmada olduğu gibi frekansla soleusun depresyonu yöntemi kullanılarak elde edildi (163). PAD için aynı pozisyonda uzanan hastada, soleus kası

üzerinde yapılan kayıtlama ve dizardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16'şar yanıt alınarak, ortalama H refleksi büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıt /0.1Hz ortalama yanıt oranları yani PAD düzeyleri hesaplandı (Resim 3.4, Resim 3.5).



**Resim 3.4. Post aktivasyon depresyon ölçümünde elektrodların yerleşimi**



**Resim 3.5. Postaktivasyon depresyonda H refleksi değerlendirmesi**

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilecek olup, tüm istatistik analizler SPSS (17.0, Inc, Chigaco, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Dağılım Kolmogorov Smirnov testi ile, Parametrik verilerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı ANOVA testi ile, Nominal değişkenler ki-kare testiyle değerlendirildi. Koşullu ve test H refleksi ( $H_c$ ,  $H_t$ ) değerleri ve  $H_c / H_t$  değerleri (yüzde) ölçüldü. Dağılım özellikleri normal dağılım eğrileri ve Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Her interstimulus aralığı (ISI) için  $H_c/H_t$  % değerleri hesaplandı. Tekrarlanan varyans analizi ölçümleriyle analiz edildi; ikili karşılaştırmalarda (denekler içinde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Her iki taraf için de BoNT uygulama öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda uygulama tekrarlanmıştır. Çalışma grubunun spastisiteli ve sağlam olarak her iki alt ekstremitesi ile kontrollerin tek alt ekstremitesinin değerleri ile karşılaştırıldı.  $P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı İstatistik

Bu çalışmaya yaş ortalaması 56 ( $\pm 12$ ) yıl olan 14 inmeli, yaş ortalaması 61 ( $\pm 16$ ) yıl olan 14 sağlıklı birey alındı. Her iki grubun yaşları normal dağılım gösteriyordu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.4$  T test). BoNT grubundaki bireylerin 5'i (%35,7) kadın 9'u (%64,3) erkek olarak bulunurken kontrol grubunda bireylerin 8'i (%57,1) kadın 6'sı (%42,9) erkekti. Her iki grup arasında istatistiksel olarak cinsiyet açısından fark yoktu ( $p=0.3$   $\chi^2$ : Ki kare testi) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Her iki grubun yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırılması

Grup		BoNT (n=14)	Normal (n=14)	P
Yaş (yıl) Mean ( $\pm$ ST)*		56 ( $\pm 12$ )	61 ( $\pm 16$ )	0.4
Cinsiyet <sup>o</sup>	Kadın	5	8	0.3
	Erkek	9	6	

\*T test      <sup>o</sup>  $\chi^2$ : Ki kare testi

İnmeli bireylerin 7'sinin (%50) etkilenen tarafı sağ, 7'sinin (%50) etkilenen tarafı sol olarak bulundu. İnme türü olarak 12 (%85,7) birey iskemik kaynaklı 2 (%14,3) bireyde hemorajik kaynaklı inme geçirdiği bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grubunun etkilenen taraf, inme türü dağılımları

Çalışma grubu	(n=14)	%
Etkilenen taraf	Sağ	7 50,0
	Sol	7 50,0
İnme Türü	İskemik	12 85,7
	Hemorajik	2 14,3

Bireylerin hastalık süresi, BoNT uygulama öncesi ve sonrası 1. ayda ve 3. ayda bakılan MRS ve MAS'ın normal dağılmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Bireylerin median (min-max)

hastalık süresi yıl olarak 3 (1-22) olarak bulundu. Yine çalışma grubunun başlangıç rankin skoru için 3 (2-4), 1. ayda MRS için 3 (2-3), 3. ayda MRS için 3 (2-3) puanlandı. Çalışma grubunun MAS için başlangıç değeri median (min-max) 4 (2-4), 1. Ayda MAS için 2 (1-3), 3. Ayda MAS için 2 (1-4) olarak bulundu (Tablo 4.3).

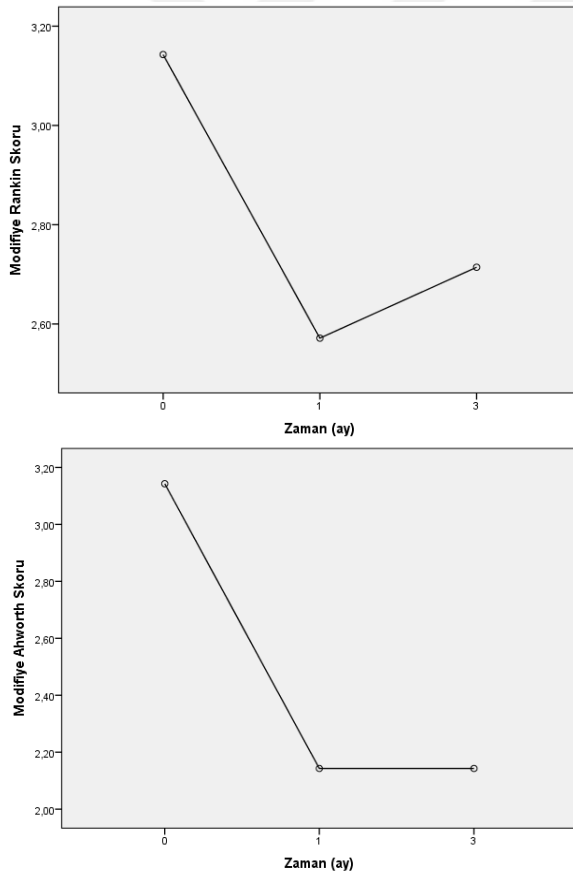
**Tablo 4.3. Çalışma grubunun MRS ve MAS değerleri**

<b>Med (min-max)</b>	<b>0. ay</b>	<b>1. ay</b>	<b>3. ay</b>
MRS	3 (2-4)	3 (2-3)	3 (2-3)
MAS	4 (2-4)	2 (1-3)	2 (1-4)

**MRS: Modifiye rankin skalası**

**MAS: Modifiye ashwort skalası**

BoNT uygulaması öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda çalışma grubunun spastik ekstremitesi ile yapılan klinik değerlendirme ile MRS değeri hesaplanarak her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) 0. 1. ve 3. ayda hesaplanan MRS değerlerinin oluşturduğu eğrilerin paralellik göstermediği görülmüştür (p=0.02). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamamış olup (p=0.08) grup içi farklar tablosunda 0. 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edildi (p=0.01). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0. ay ile 1. ay arasında ve 0. ay ile 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, sırasıyla (p=0.01, p=0,03). Yani BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ay MRS değerleri karşılaştırıldığında, 1. ve 3. ayda anlamlı olarak MRS değerlerinin düzeldiği görüldü, (Tablo 4.4, Grafik 4.1).



**Grafik 4. 1. Çalışma grubu 0. 1. ve 3. ay MRS ve MAS değerleri**

BoNT uygulaması öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda çalışma grubunun spastik ekstremitesi ile, yapılan klinik değerlendirme ile MAS değeri hesaplanarak her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) 0. 1. ve 3. ayda hesaplanan MAS değerlerinin oluşturduğu eğrilerin paralellik göstermediği görüldü ( $p=0.00$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.03$ ) grup içi farklar tablosunda 0, 1. ve 3 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edildi ( $p=0.00$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0. ay ile 1. ay arasında ve 0. ay ile 3.ay arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptandı, sırasıyla ( $p=0.00$ ,  $p=0.00$ ). Yani BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ay MAS değerleri karşılaştırıldığında, 1. ve 3. ayda anlamlı olarak MAS değerlerinin düzeldiği görüldü, (Tablo 4.4, Grafik 4.1).

**Tablo 4.4. MRS ve MAS'ın istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Çalışma (n=14)	Paralellik	Spherity	Grup içi farklar	0.ay- 1.ay	0.ay-3.ay
MRS	$p=0.02$	$p=0.08$	$p=0.01$	$p=0.01$	$p=0.03$
MAS	$p=0.00$	$p=0.03$	$p=0.00$	$p=0.00$	$p=0.00$

**MRS: Modifiye Rankin Skalası**

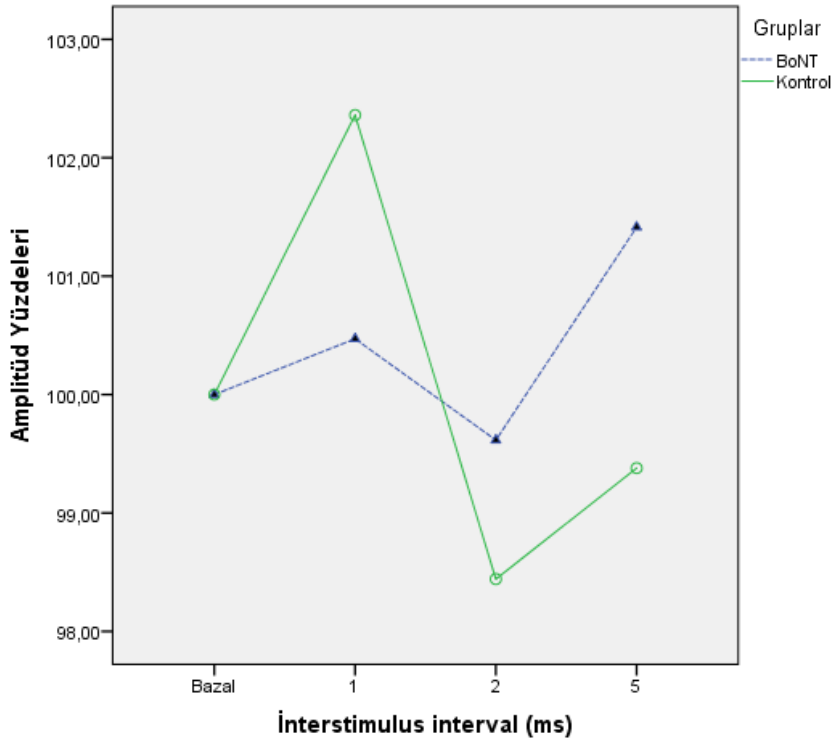
**MAS: Modifiye Ashwort Skalası**



## 4.2. Disinaptik İnhibisyon

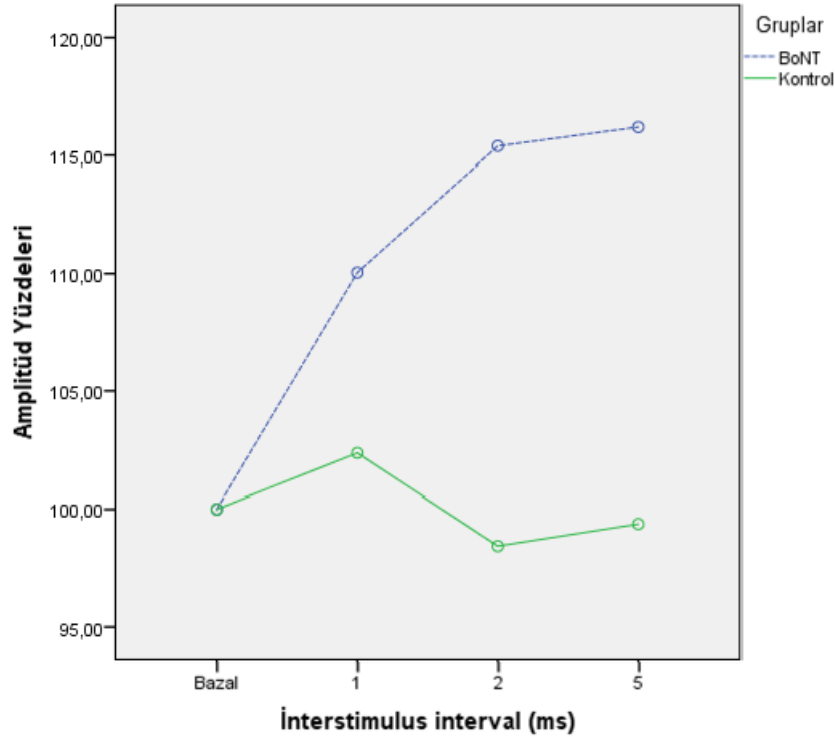
### 4.2.1. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu ve kontrol grubunda disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması

BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI ile şartlandırılan Hc nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.98$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlanmamış olup ( $p=0.05$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi ( $p=0.92$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 1 ,2 ms ve 5 ms ISI'lar içinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla ( $p=0.78$ ,  $p=0.83$ ,  $p=0.81$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.2).



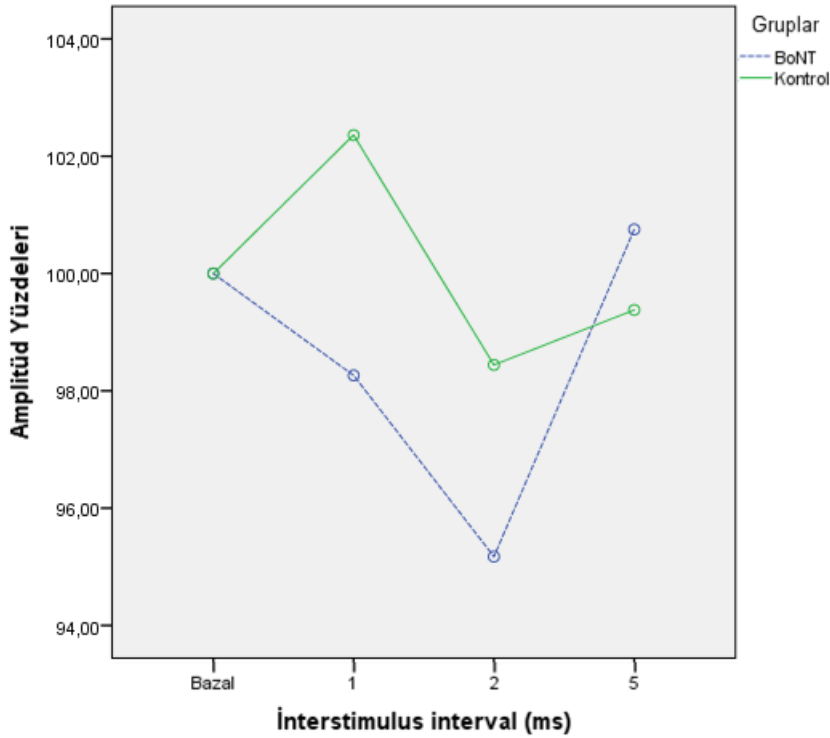
Grafik 4.2. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol grubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri

BoNT uygulaması öncesi Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralel olmadığı görüldü ( $p=0.03$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlanmamış olup ( $p=0.13$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.03$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edildi, sırasıyla ( $p=0.003$ ,  $p=0.043$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 1 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.26$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.3).



**Grafik 4.3. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri**

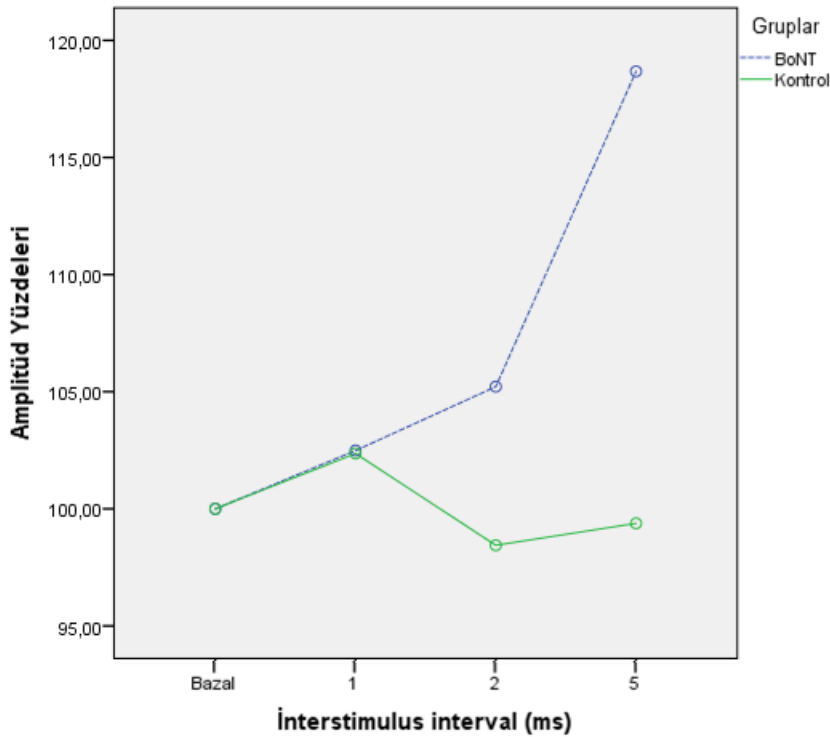
BoNT uygulaması sonrası 1.ay çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'da Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.81$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlanmamış olup ( $p=0.05$ ) grup içi farklar tablosunda arasında ISI'lar istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,76$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 1, 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.46$ ,  $p=0.52$ ,  $p=0.86$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.4).



**Grafik 4. 4. BoNT uygulama sonrası 1.ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitesi ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.**

BoNT uygulaması sonrası 1.ay çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu(n:14) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.13$ ). Mauchly

küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.01$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.03$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.02$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 1 ve 2 ms ISI'da ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü, sırasıyla ( $p=0.98$ ,  $p=0.22$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.5).

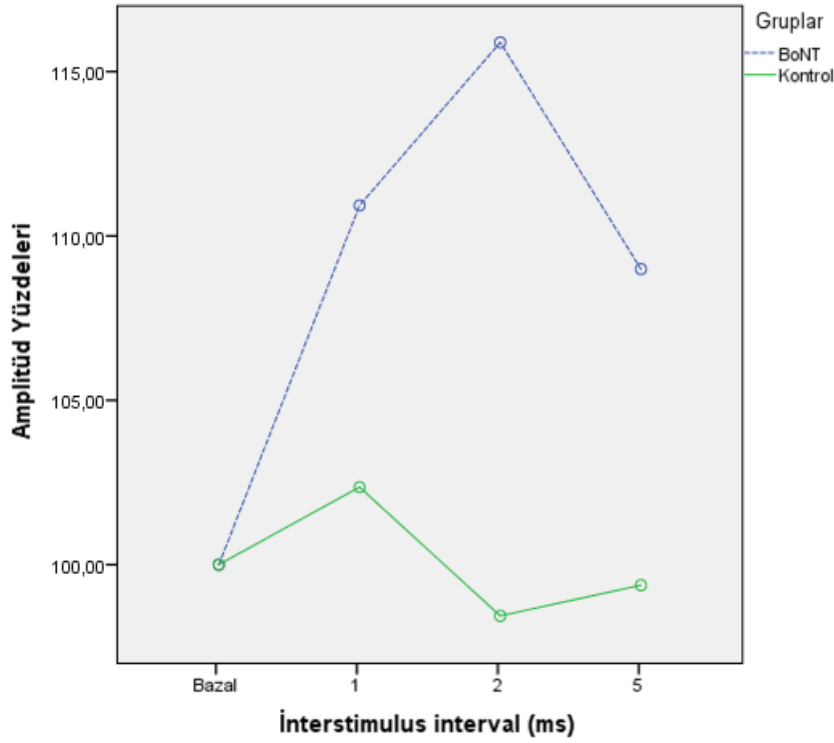


**Grafik 4. 5. BoNT uygulama sonrası 1.ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri**

#### **4.2.3. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu ve kontrol grubunda disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması**

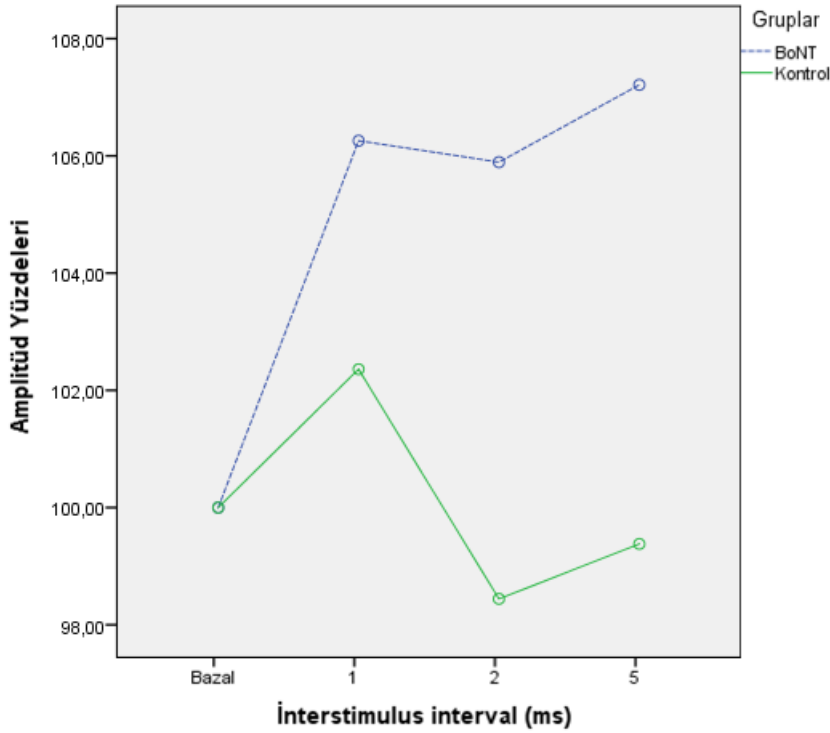
BoNT uygulaması sonrası 3.ay çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm

intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.12$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlanmamış olup ( $p=0.29$ ) grup içi farklar tablosunda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.12$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığından ISI'lar arasında bazal değere göre 2 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.02$ ). Çalışma grubunun alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 2 ms ISI'da ölçümlerde disinaptik inhibisyonun azaldığını, H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 1 ve 5 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.22$ ,  $p=0.28$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.6).



**Grafik 4. 6.** BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.

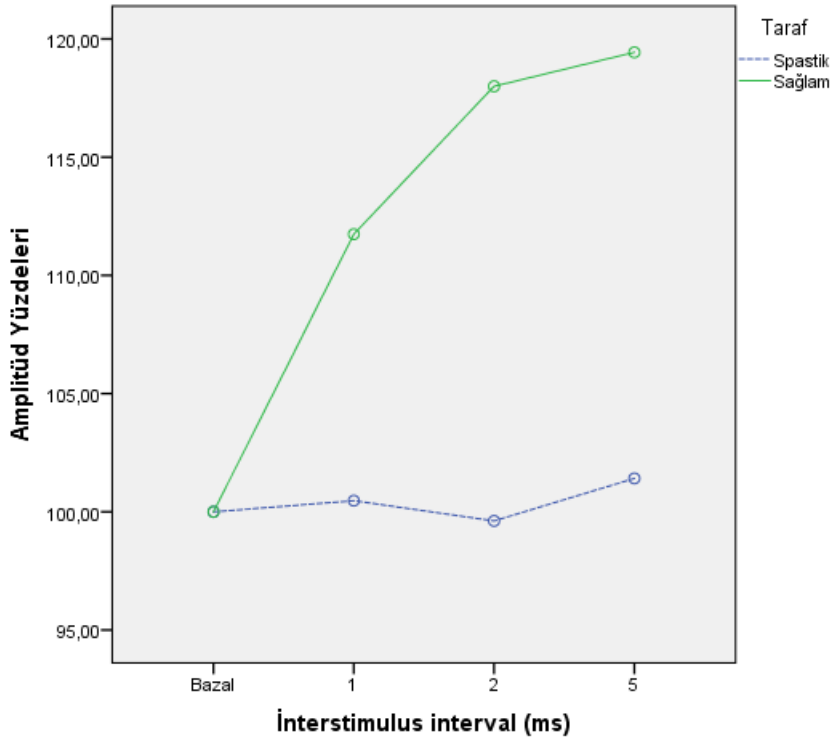
BoNT uygulaması sonrası 3.ay çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralel olduğu görüldü (p=0.56). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup (p=0.009), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.56). Grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 1, 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla (p=0.35, p=0.17, p=0.32), (Tablo 4.5, Grafik 4.7).



**Grafik 4. 7.** BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol gurubunda 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.

#### **4.2.4. Çalışma grubunda BoNT uygulama öncesi spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitede disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması**

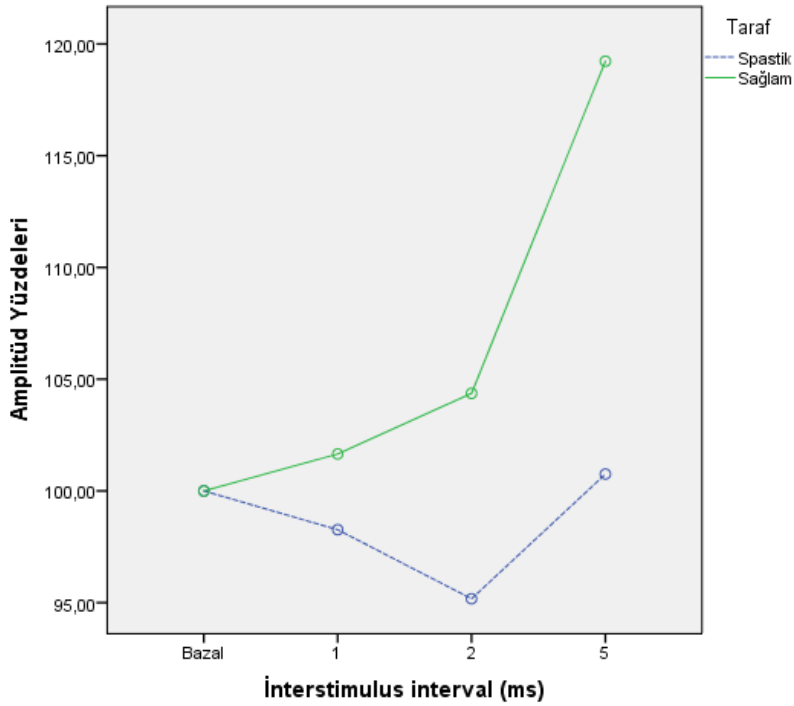
BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam alt ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde iki taraf da eğrilerin paralel olmadığı görüldü ( $p=0.01$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.02$ ), sağlam alt ekstremitte ile spastik alt ekstremitte arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.07$ ). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 2 ms ISI'da içinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.001$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde sağlam alt ekstremitteye göre 2 ms ISI'da disinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 1 ve 5 ms de ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.28$ ,  $p=0.05$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.8).



**Grafik 4.8.** Çalışma grubunda BoNT uygulama öncesi spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.

#### 4.2.5. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 1. ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması

BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam alt ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde iki taraf da eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.25$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamamış olup ( $p=0.51$ ), sağlam bacak ile spastik bacak arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.12$ ). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde sağlam alt ekstremitesine göre 5 ms ISI'da ölçümlerde disinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 1 ve 2 ms de ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.57$ ,  $p=0.17$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.9).

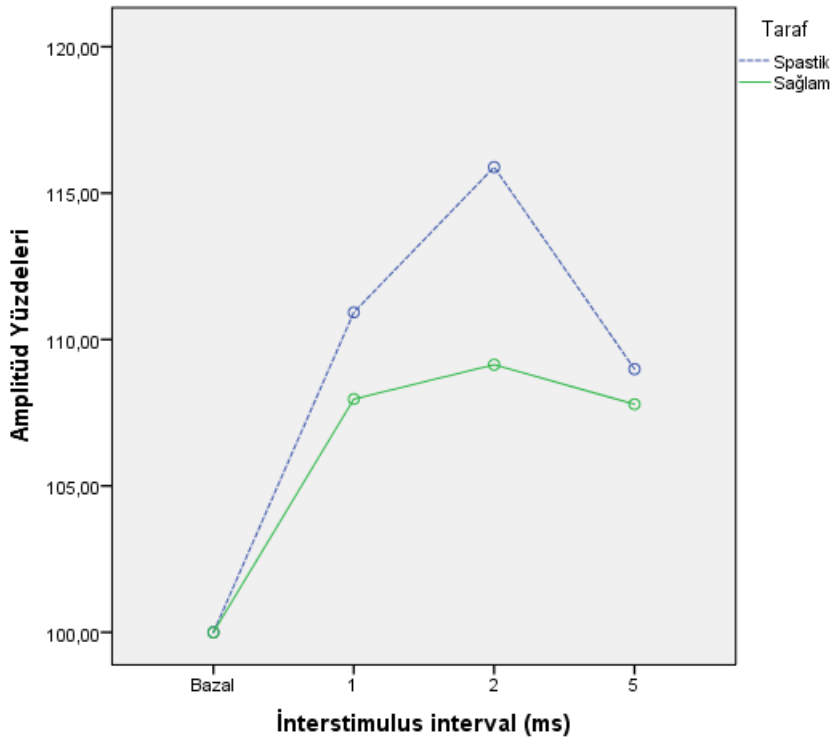


Grafik 4. 9. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 1.ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.



#### 4.2.6. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 3.ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte disinaptik inhibisyonun karşılaştırılması

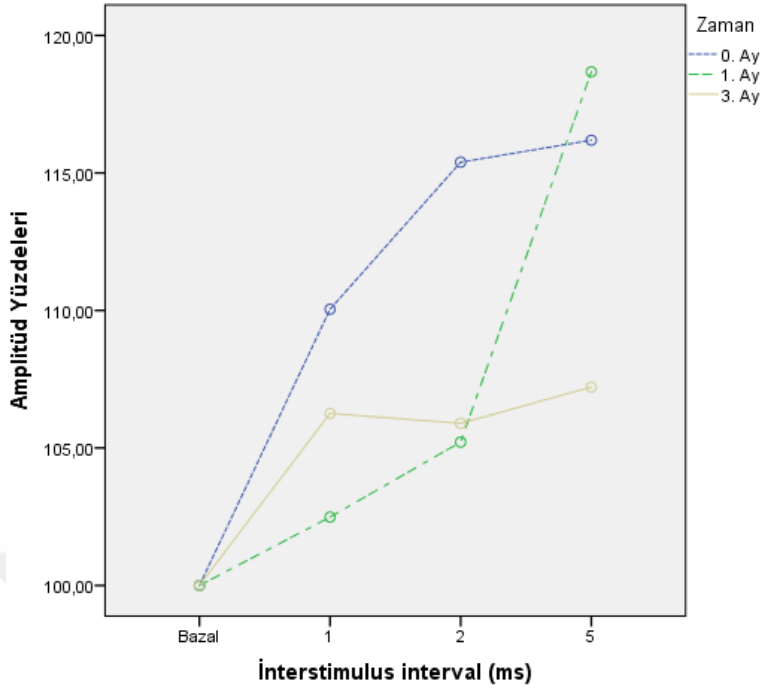
BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde iki taraf da eğrilerin paralel olduğu görüldü (p=0.78). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamamış olup (p=0.40), sağlam alt ekstremitte ile spastik alt ekstremitte arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.74). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 1, 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla (p=0.70, p=0.46, p=0.90), (Tablo 4.5, Grafik 4.10).



Grafik 4.10. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 3.ayda spastik alt ekstremitte ve sağlam alt ekstremitte 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.

#### **4.2.7. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ayda disinaptik inhibisyon değişiminin karşılaştırılması**

Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesine BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1 ve 3 ayda spastisiteli alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi 0, 1 ve 3 ayda yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt ekstremitede (n:14) farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc nin tüm intervallerde 0, 1 ve 3 ayın karşılaştırılmasında eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.57$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.10$ ), 0, 1 ve 3 ayda farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.30$ ). 0, 1 ve 3 aylar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında 1 ay ile 0 ay karşılaştırılmasında bazal değere göre 2 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ). 2 ms ISI'lar arasında tekrarlı ölçüm değerlerinde 1. ayda ki ölçüm 0 aya göre daha düşük değerde saptanmıştır. 1 ay ile 0. Ay karşılaştırılmasında göre 1 ve 5 ms ISI'da içinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.1$ ,  $p=0.72$ ). 3 ay ile 0 ay karşılaştırılmasında 1, 2 ve 5 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.58$ ,  $p=0.13$ ,  $p=0.30$ ), (Tablo 4.5, Grafik 4.11).



**Grafik 4.11.** Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. ay ile uygulama sonrası 1. ve 3. ayda disinaptik inhibisyon değerleri.

**Tablo 4.5.** Çalışma grubunun sağlam ve spastik alt ekstremitesi ile kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesinin 1, 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon değerleri.

	Paralellik	Spherity	grup içi farklar	1 ms	2 ms	5 ms
*Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.98	p=0.05	p=0.92	p=0.78	p=0.83	p=0.81
°Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.03	p=0.13	<b>p=0.03</b>	p=0.26	<b>p=0.003</b>	<b>p=0.043</b>
±Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.81	p=0.05	p=0.76	p=0.46	p=0.52	p=0.86
€Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.13	p=0.01	<b>p=0.03</b>	p=0.98	p=0.22	<b>p=0.02</b>
μÇalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.12	p=0.29	p=0.12	p=0.22	<b>p=0.02</b>	p=0.28
¥Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.56	p=0.009	p=0.56	p=0.35	p=0.17	p=0.32
βÇalışma_S(n=11) Çalışma_H (n=14)	p=0.01	p=0.02	p=0.07	p=0.28	<b>p=0.001</b>	p=0.05
πÇalışma_S(n=11) Çalışma_H (n=14)	p=0.25	p=0.51	p=0.12	p=0.57	p=0.12	<b>p=0.04</b>
©Çalışma_S(n=11) Çalışma_H (n=14)	p=0.78	p=0.40	p=0.74	p=0.70	p=0.46	p=0.90

\* BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

° BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

± BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

€ BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

µ BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun

disinaptik inhibisyonunun karşılaştırılması

¥ BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

β BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

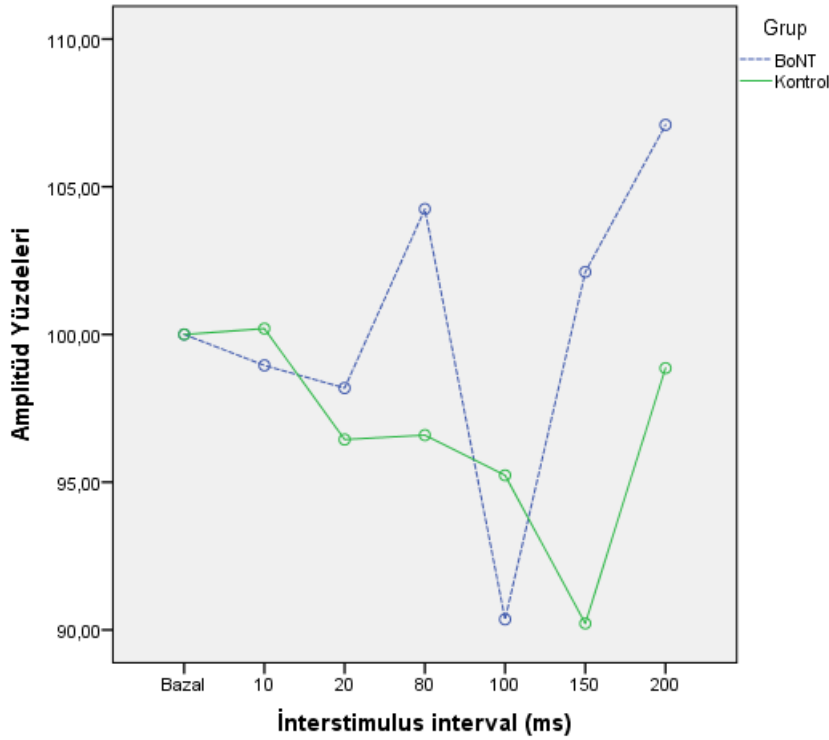
π BoNT uygulama sonrası 1 ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

© BoNT uygulama sonrası 3.ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki disinaptik inhibisyonu karşılaştırması

### 4.3. Presinaptik İnhibisyon

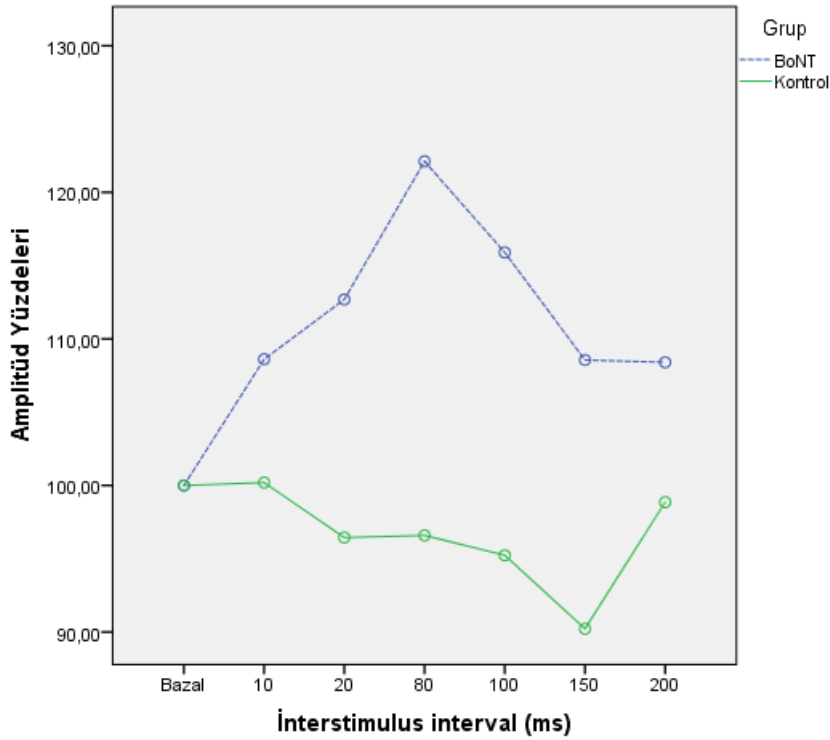
#### 4.3.1. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu ve kontrol grubu presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması:

BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü (p=0.11). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı (p=0.00), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.79). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla (p=0.87, p=0.81, p=0.38 p= 0.50, p=0.27, p=0.60), (Tablo 4.6, Grafik 4.12).



Grafik 4.12. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

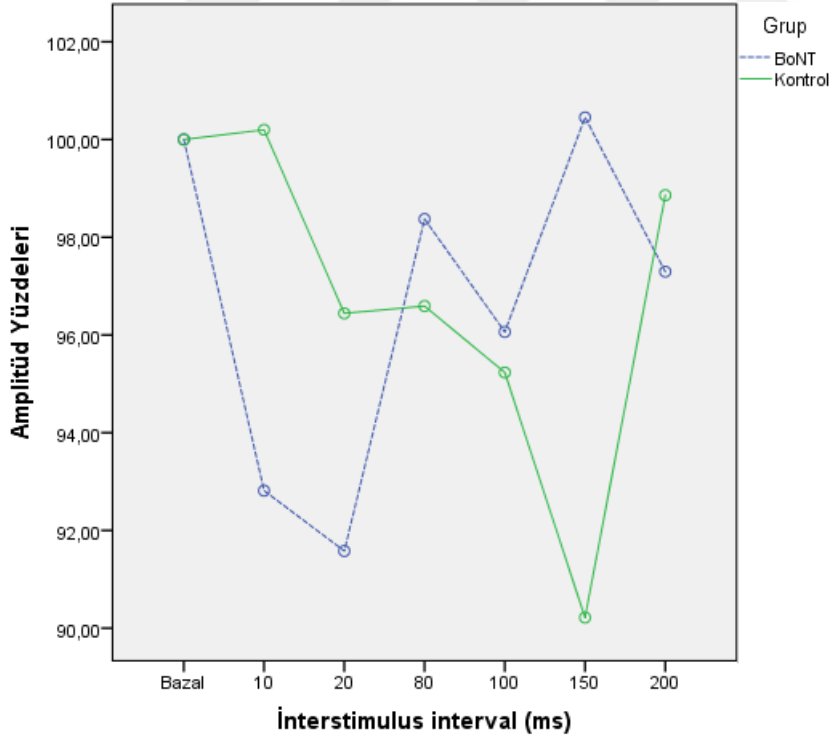
BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü (p=0.10). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı (p=0.00), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.06). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 20, 80, 100 ve 150 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edildi, sırasıyla (p=0.03, p=0.002, p=0.005, p=0,03). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 20, 80, 100 ve 150 ms ISI'da presinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 10 ve 200 ms ISI'da ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla (p=0.17, p=0.43), (Tablo 4.6, Grafik 4.13).



**Grafik 4.13. BoNT uygulama öncesi çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.**

#### 4.3.2. BoNT uygulama sonrası 1. ay çalışma grubu ve kontrol grubunda presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması

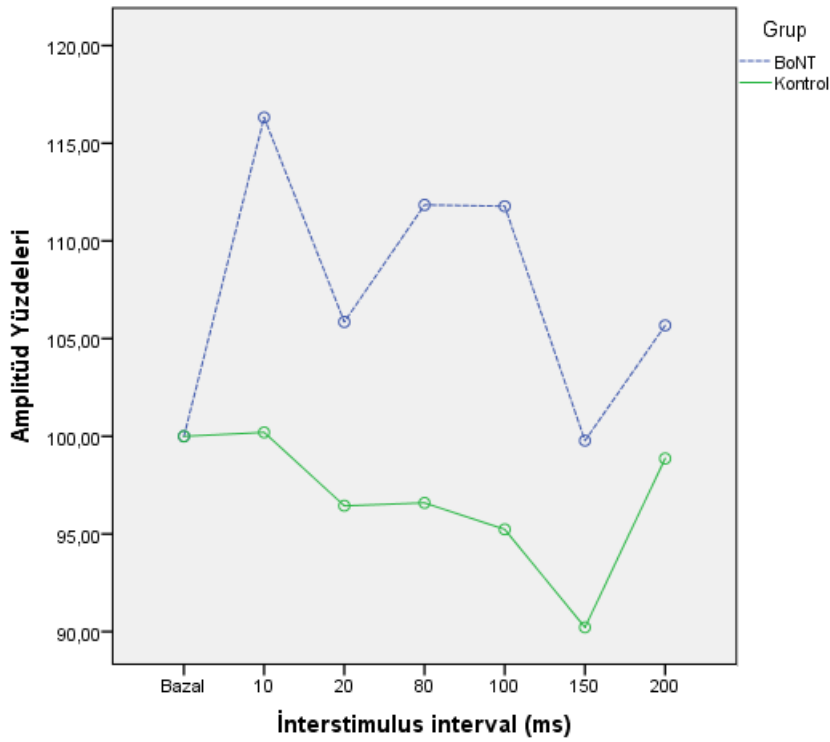
BoNT uygulama sonrası 1 ayda çalışma grubunun sağlıklı alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik göstermediği görüldü (p=0.04). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı (p=0.00), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.62). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığından ISI'lar arasında bazal değere göre 10 ,20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla (p=0.34, p=0.51, p=0.84, p= 0.92, p=0.32, p=0.91), (Tablo 4.6, Grafik 4.14).



**Grafik 4.14. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.**

BoNT uygulama sonrası 1. ay çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) ve kontrol

(n:14) grubunda farklı ISI'lerde Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.52$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı ( $p=0.00$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.40$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 10, 80 ve 100 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edildi sırasıyla ( $p=0.04$ ,  $p=0.04$ ,  $p=0.04$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 10, 80 ve 100 ms ISI'da presinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 20, 150 ve 200 ms ISI'da ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.20$ ,  $p=0.29$ ,  $p=0.57$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.15).



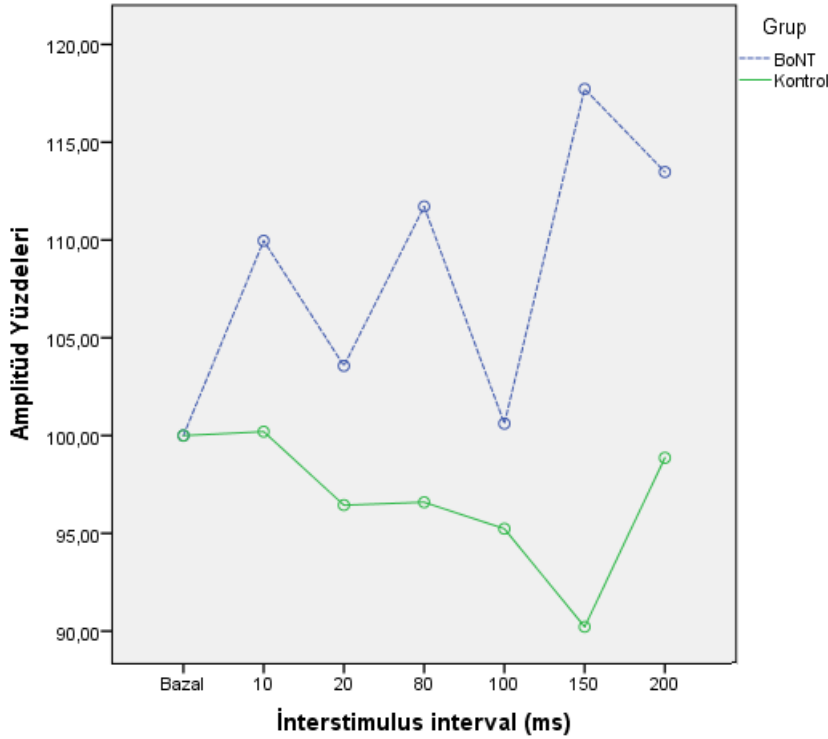
**Grafik 4.15.** BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

### **4.3.3. BoNT uygulama sonrası 3. ay çalışma grubu ve kontrol grubunda presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması**

BoNT uygulama sonrası 3. ay çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:11) ve kontrol



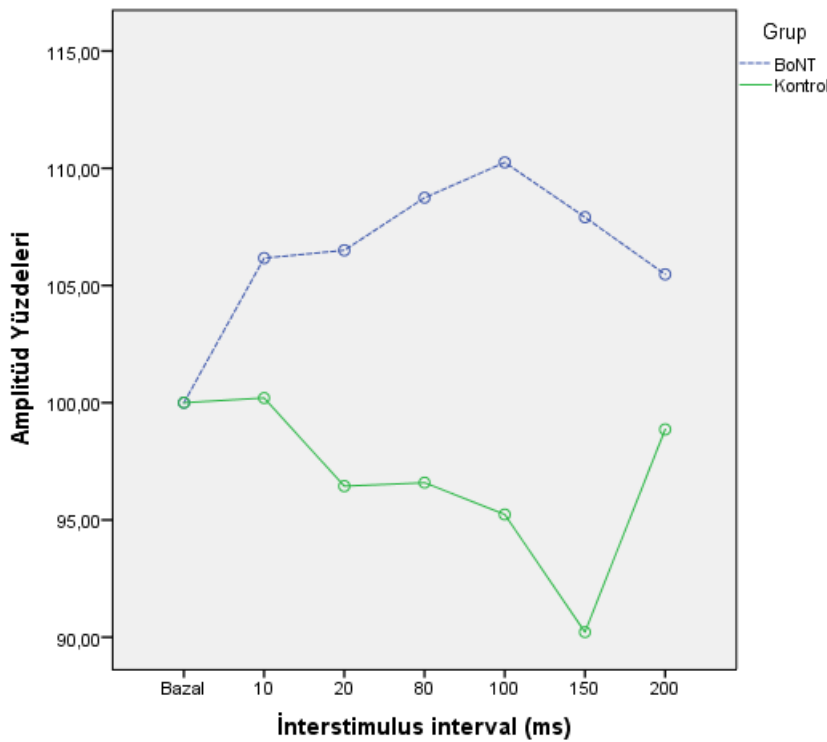
(n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.55$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı ( $p=0.00$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.19$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığından ISI'lar arasında bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla ( $p=0.29$ ,  $p=0.29$ ,  $p=0.11$ ,  $p=0.39$ ,  $p=0.50$ ,  $p=0.29$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.16).



**Grafik 4.16.** BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu sağlam alt ekstremite ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

BoNT uygulama sonrası 3. ay çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu (n:14) ve kontrol (n:14) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.12$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağladığı ( $p=0.00$ ), grup içi farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.39$ ). Grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığından ISI'lar arasında bazal

değere göre 80 ve 100 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.01$ ,  $p=0.03$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde kontrol grubuna göre 80 ve 100 ms ISI'da presinaptik inhibisyonun azalmış H refleksi amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 10, 20, 150 ve 200 ms de ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.38$ ,  $p=0.30$ ,  $p=0.05$ ,  $p=0.55$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.17).

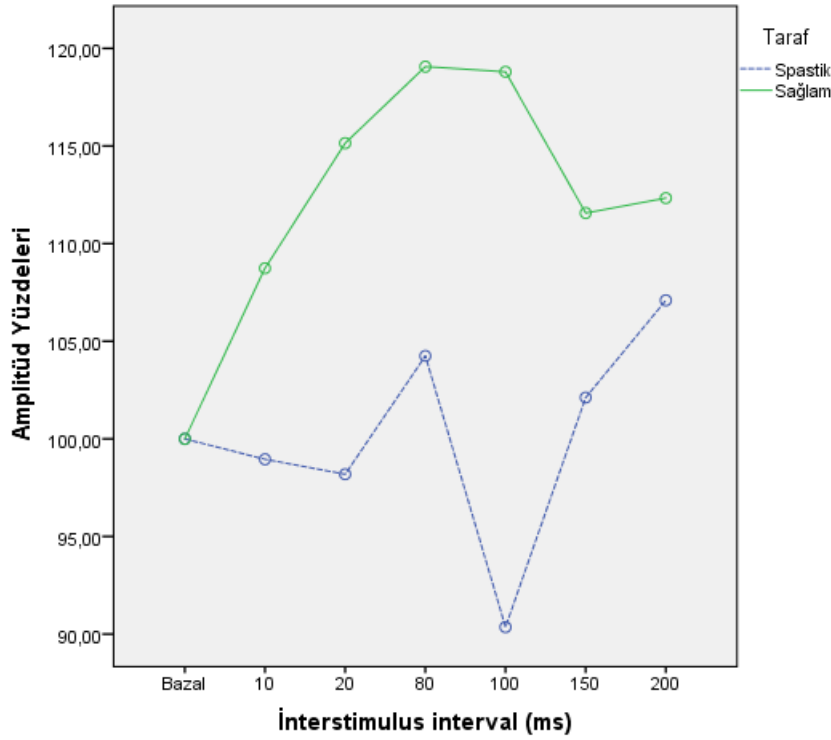


**Grafik 4.17.** BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremitte ve kontrol grubunda 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

#### 4.3.4. BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitte ile sağlam alt ekstremitenin presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastik alt ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde iki taraf da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.45$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik

sağlamamış olup ( $p=0.19$ ), sağlam alt ekstremitte ile spastik alt ekstremitte arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.30$ ). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında istatistiksel olarak bazal değere göre 100 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitede sağlam alt ekstremiteye göre 100 ms ISI'da presinaptik inhibisyonun azalmış H refleks amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 10, 20, 80, 150 ve 200 ms'de ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.29$ ,  $p=0.10$ ,  $p=0.12$ ,  $p=0.46$ ,  $p=0.75$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.18).

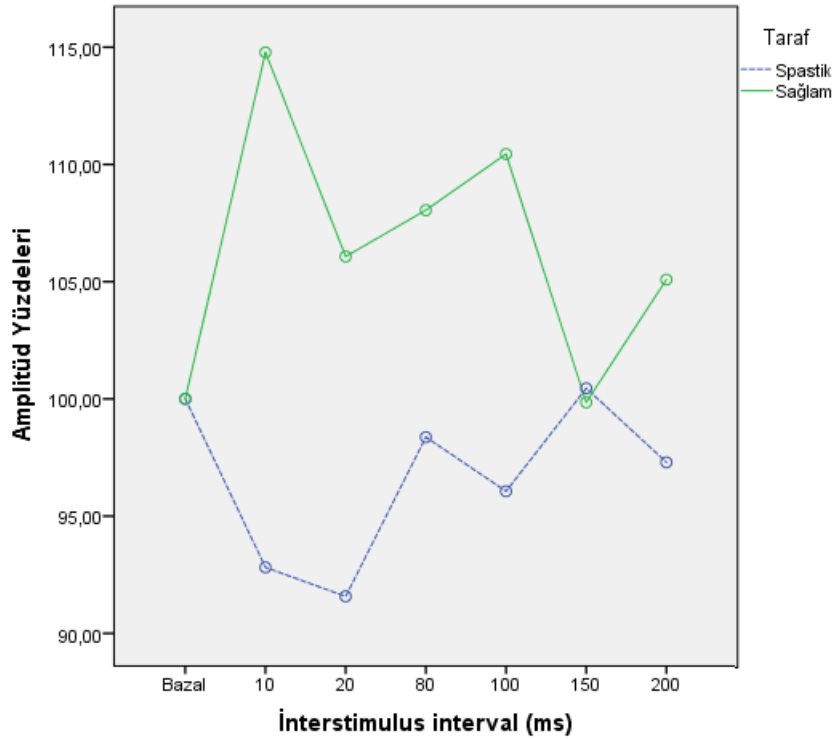


**Grafik 4.18.** BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

#### **4.3.5. BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitte ile sağlam alt ekstremitenin presinaptik inhibisyonunun karşılaştırılması**

BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam alt ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'larda Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc nin tüm intervallerde iki taraf da

eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.18$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik gösterdiği ( $p=0.01$ ), sağlam alt ekstremite ile spastik alt ekstremite arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.10$ ). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 10 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ). Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde sağlam alt ekstremiteye göre 10 ms ISI'da presinaptik inhibisyonun azalmış H refleksi amplitüdünün yükseldiğini görmekteyiz. 20, 80, 100, 150 ve 200 ms de ise istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0.11$ ,  $p=0.40$ ,  $p=0.22$ ,  $p=0.95$ ,  $p=0.56$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.19).

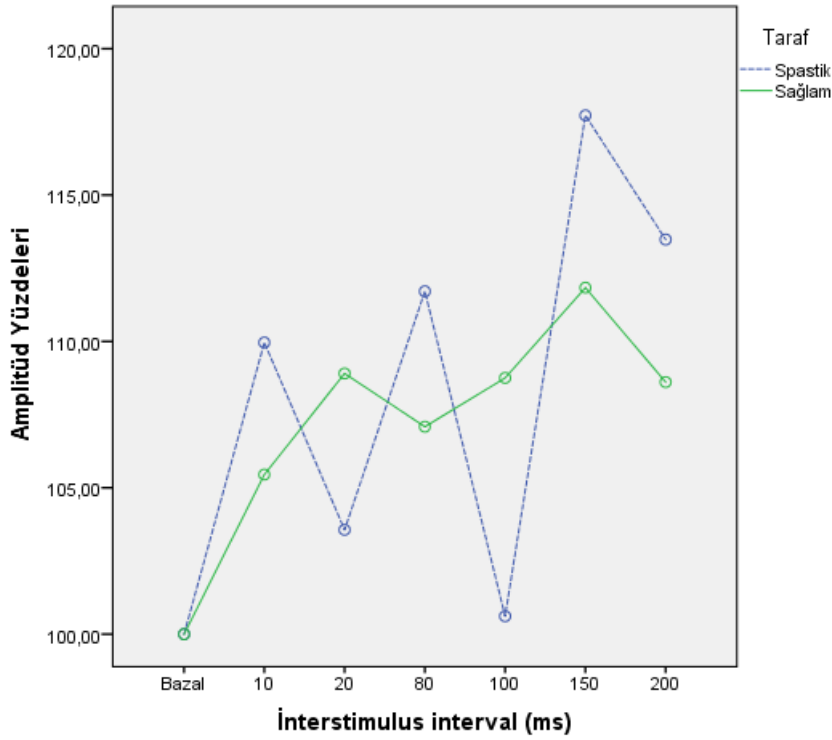


**Grafik 4.19.** BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

#### **4.3.6. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunda spastik alt ekstremite ile sağlam alt ekstremitede presinaptik inhibisyonun karşılaştırılması**

BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt

ekstremitte (n:14) ve çalışma grubu sağlam alt ekstremitte (n:11) grubunda farklı ISI'lerde Ht ile farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc'nin tüm intervallerde iki taraf da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü (p=0.81). Mauchly küresellik testinde küresellik göstermemiş olup (p=0.20), sağlam alt ekstremitte ile spastik alt ekstremitte arasında farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.62). Taraflar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında ISI'lar arasında bazal değere göre 10 ,20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla (p=0.68, p=0.66, p=0.70, p=0.34, p= 0.72, p= 0.69), (Tablo 4.6, Grafik 4.20).

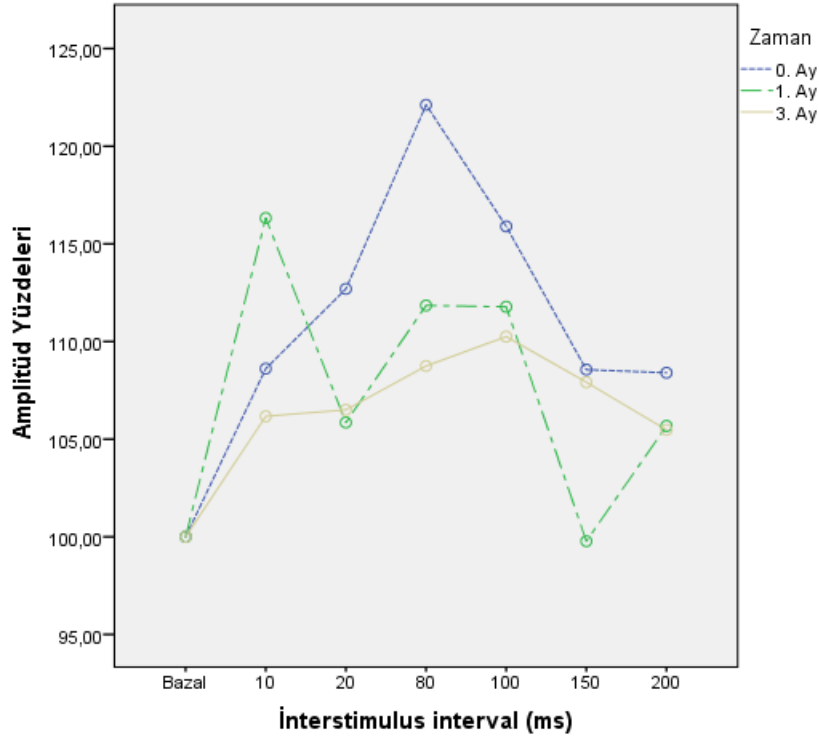


Grafik 4.20. BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlam alt ekstremitesinin 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.

#### 4.3.7. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay da presinaptik inhibisyon değişiminin karşılaştırılması

Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesine BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1 ve 3 ayda spastisiteli alt ekstremitesi ile yapılan incelemede her bir ISI'da Hc/Ht değerinin % si varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi 0, 1 ve 3. ayda yapıldı. Çalışma grubu spastisiteli alt ekstremitte (n:14) farklı ISI'larda Ht ile

farklı ISI'lar ile şartlandırılan Hc nin tüm intervallerde 0, 1 ve 3. ayın karşılaştırılmasında eğrilerin paralel olduğu görüldü ( $p=0.29$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.01$ ), 0, 1 ve 3. ayda farklar tablosunda ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.27$ ). 0, 1 ve 3. aylar arası farklar tablosunda alt istatistik analiz yapıldığında 1 ay ile 0 ay karşılaştırılmasında bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır, sırasıyla ( $p=0.38$ ,  $p=0.30$ ,  $p=0.15$ ,  $p=0.50$ ,  $p=0.10$ ,  $p=0.71$ ). 3. ay ile 0. Ay karşılaştırılmasında göre 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, sırasıyla ( $p=0.71$ ,  $p=0.54$ ,  $p=0.10$ ,  $p=0.44$ ,  $p=0.93$ ,  $p=0.72$ ), (Tablo 4.6, Grafik 4.21).



**Grafik 4.21.** Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde BoNT uygulama öcesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay da presinaptik inhibisyon değerleri.

**Tablo 4.6. Çalışma grubu sağlam ve spastik alt ekstremite ile kontrol grubunun 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da presinaptik inhibisyon değerleri.**

	Paralellik	Spherity	Grup içi farklar	10 ms	20 ms	80ms	100 ms	150ms	200ms
*Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.11	p=0.00	p=0.79	p=0.87	p=0.81	p=0,38	p=0,50	p=0,27	p=0,60
°Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.10	p=0.00	<i>p=0.06</i>	p=0,17	<b>p=0.03</b>	<b>p=0.00</b>	<b>p=0,00</b>	<b>p=0,03</b>	p=0,43
±Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.04	p=0.00	p=0.62	p=0.34	p=0.51	p=0,84	p=0,92	p=0,32	p=0,91
€Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.52	p=0.00	<i>p=0.40</i>	<b>p=0,04</b>	p=0,20	<b>p=0.04</b>	<b>p=0.04</b>	p=0,29	p=0,57
μÇalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.55	p=0.00	p=0.19	p=0,29	<i>p=0.29</i>	p=0,11	p=0,39	p=0,50	p=0,29
¥Çalışma (n=14) Kontrol (n=14)	p=0.12	p=0.00	p=0.39	p=0.38	p=0.30	<b>p=0.01</b>	<b>p=0.03</b>	p=0.05	p=0.55
βÇalışma_S(n=11) Çalışma_H (n=14)	p=0.45	p=0.19	p=0.30	p=0.29	<i>p=0.10</i>	p=0.12	<b>p=0.01</b>	p=0.46	p=0.75
πÇalışma_S(n=11) Çalışma_H(n=14)	p=0.18	p=0.01	p=0.10	<b>p=0,04</b>	p=0,11	p=0.40	p=0.22	p=0.95	p=0.56
©Çalışma_S(n=11) Çalışma_H (n=14)	p=0.81	p=0.20	p=0.62	p=0.68	p=0.66	p=0.70	p=0.34	p=0.72	p=0.69

\* BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

° BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

± BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

€ BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

μ BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun sağlıklı tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

¥ BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile kontrol grubunun presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

β BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

$\pi$  BoNT uygulama sonrası 1 ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

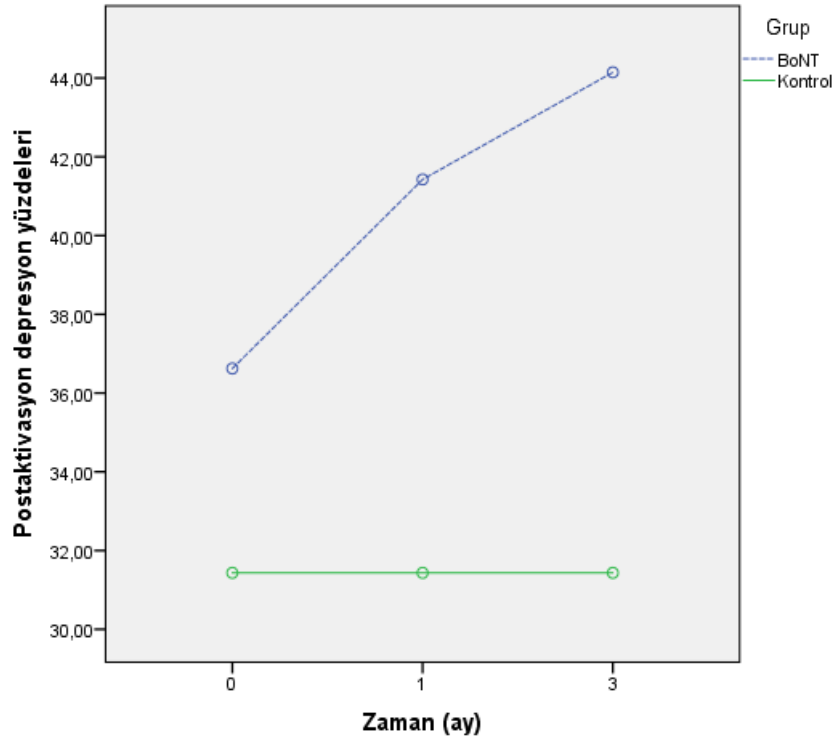
© BoNT uygulama sonrası 3.ayda çalışma grubunun spastisiteli tarafı ile sağlam tarafı arasındaki presinaptik inhibisyonu karşılaştırması

#### **4.4. POSTAKTİVASYON DEPRESYON**

##### **4.4.1. Kontrol grubu ile çalışma grubunun sağlam alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması**

BoNT uygulaması öncesi 0. ay ile BoNT enjeksiyonu sonrası 1 ve 3. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremiteleri ve sağlıklı kontrol ile , soleus kası üzerinde yapılan kayıtlama ve dizardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16 şar yanıt alınarak, ortalama H refleks büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıtı/0.1 Hz ortalama yanıt oranları/yani PAD düzeyleri hesaplanarak incelemede her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu(n:11) ve kontrol (n:14) grubunda 0. 1. ve 3. ay da hesaplanan PAD oranlarının her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü (p=0.43). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlanmamış olup (p=0.78) grup içi farklar tablosunda 0. 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (p=0.45), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0 ay ile 1 ve 3. ay karşılaştırıldığında; 0. ay ile 1. ay arasında ve 0.ay ile 3.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla (p=0.41, p=0.20), (Tablo 4.7, Grafik 4.22).



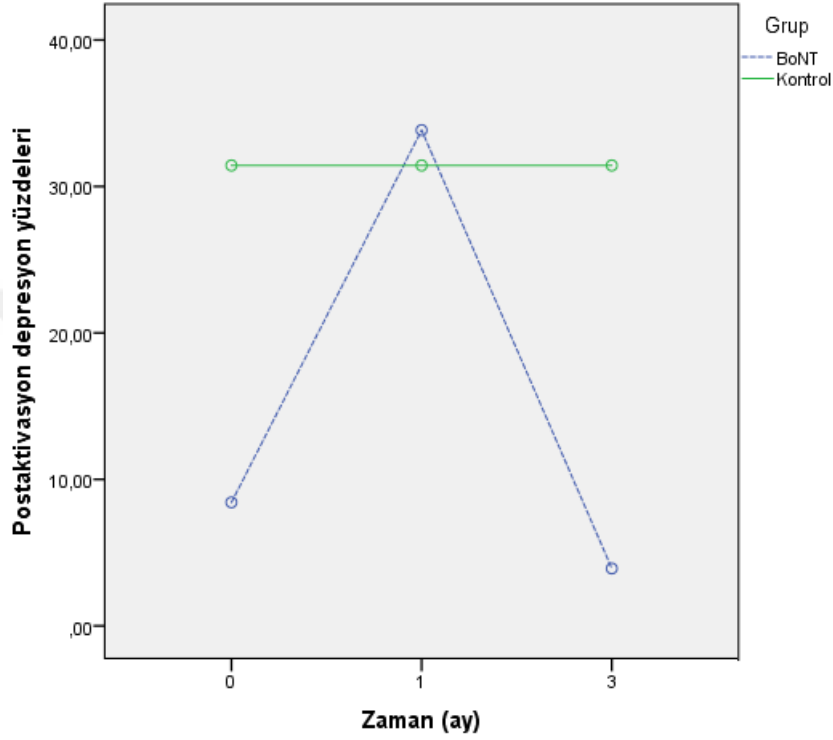


**Grafik 4.22. Kontrol grubu ile çalışma grubunun sağlam alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda ki değerleri.**

#### **4.4.2. Kontrol grubu ile çalışma grubunun spastik alt ekstremitelerinin postaktivasyon depresyon düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması**

BoNT uygulaması öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1 ve 3. ayda çalışma grubu spastik alt ekstremiteleri ve sağlıklı kontrol ile , soleus kası üzerinde yapılan kayıtlama ve dizardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16 şar yanıt alınarak, ortalama H refleks büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıtı/0.1 Hz ortalama yanıt oranları/yani PAD depresyon düzeyleri hesaplanarak incelemede her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu(n:13) ve kontrol (n:14) grubunda 0, 1. ve 3. ay da hesaplanan PAD oranlarının her iki grupta da eğrilerin paralellik göstermediği görüldü ( $p=0.00$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.00$ ) grup içi farklar tablosunda 0, 1 ve 3 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.22$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0 ay ile 1 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,00$ ).

0 aya göre 1 ayda BoNT enjeksiyonu uygulanan spastik alt ekstremitede PAD düzeyinin arttığı görülmüştür. 0. ay ile ve 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla ( $p=0.84$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.23).



**Grafik 4.23.** Kontrol grubu ile çalışma grubunun spastik alt ekstremitelerinin postaktivasyon depresyon düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda ki değerleri.

#### **4.4.3. Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması**

BoNT uygulaması öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1 ve 3. ayda çalışma grubunun sağlam ekstremitesi ile, soleus kası üzerinde yapılan kayıtlama ve dizardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16 şar yanıt alınarak, ortalama H refleks büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıtı/0.1Hz ortalama yanıt oranları yani PAD düzeyleri hesaplanarak incelemede her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu(n:11) 0, 1 ve 3 ay da hesaplanan PAD oranlarının eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.55$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamamış olup ( $p=0.90$ ) grup içi

farklar tablosunda 0, 1 ve 3 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.54$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0 ay ile 1 ve 0 ay ve 3 ay ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir, sırasıyla ( $p=0,48$ ,  $p=0,28$ ).

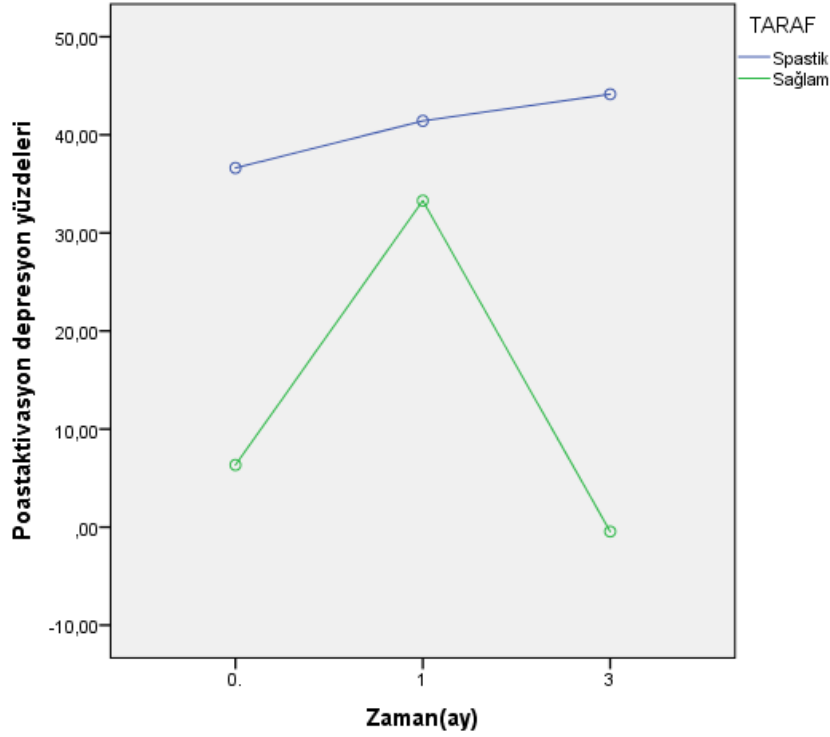
#### **4.4.4. Çalışma grubunun spastik alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması**

BoNT uygulaması öncesi 0. Ay ile BoNT uygulama sonrası 1 ve 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremiteleri ile, soleus kası üzerinde yapılan kayıtlama ve diz ardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16 şar yanıt alınarak, ortalama H refleks büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıtı/0.1Hz ortalama yanıt oranları/yani PAD düzeyleri hesaplanarak incelemede her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler analizi ile yapıldı. Çalışma grubu(n:13) 0, 1 ve 3 ay da hesaplanan PAD oranlarının eğrilerin paralellik göstermediği görüldü ( $p=0.01$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.00$ ) grup içi farklar tablosunda 0, 1 ve 3 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.25$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0 ay ile 1 ay arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmıştır ( $p=0.00$ ). 0. aya göre 1. ayda BoNT enjeksiyonu uygulanan hasta bacakta PAD düzeyinin arttığı görülmüştür. 0. ay ve 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.84$ ).

#### **4.4.5. Çalışma grubunun sağlam alt ekstremiteleri ile spastik alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1.ay ve 3.ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması**

BoNT uygulaması öncesi 0. ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremiteleri ve spastik alt ekstremiteleri ile soleus kası üzerinde yapılan kayıtlama ve diz ardından tibial sinirin 0.1Hz ve 1Hz aralıklarla uyarılması ile elde edilen 16 şar yanıt alınarak, ortalama H refleks büyüklükleri 1. yanıt dışında hesaplanıp 1hz ortalama yanıtı/0.1 Hz ortalama yanıt oranları/yani PAD düzeyleri hesaplanarak incelemede her bir varyans analizinin tekrarlanan ölçümler

analizi ile yapıldı. Çalışma grubunun sağlam ekstremiteleri (n:11) ve spastik ekstremiteleri (n:11) grubunda 0, 1. ve 3. ay da hesaplanan PAD oranlarının her iki grupta da eğrilerin paralellik gösterdiği görüldü ( $p=0.16$ ). Mauchly küresellik testinde küresellik sağlamış olup ( $p=0.02$ ) grup içi farklar tablosunda 0, 1 ve 3 aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0.27$ ), grup içi farklar tablosunda alt istatistiksel analiz yapıldığında 0 ay ile 1 ve 3 ay karşılaştırıldığında; 0 ile 1 ay arasında ve 0 ile 3 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi, sırasıyla ( $p=0.07$ ,  $p=0.59$ ), (Tablo 4.7, Grafik 4.24).



**Grafik 4.24.** Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1.ay ve 3.ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması.

**Tablo 4.7. Çalışma grubu sağlam ve spastik alt ekstremite ile kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesinin postaktivasyon depresyon yüzdeleri.**

	<b>Paralellik</b>	<b>Spheryty</b>	<b>Grup içi farklar</b>	<b>1-0 AY</b>	<b>3-0 AY</b>
*Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.43	p=0.78	p=0.45	p=0.41	p=0.20
°Çalışma (n=13) Kontrol (n=14)	p=0.00	p=0.00	p=0.22	<b>p=0,00</b>	p=0.84
±Çalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.55	p=0.90	p=0.54	p=0.48	p=0.28
€Çalışma (n=13) Kontrol (n=14)	p=0.01	p=0.00	p=0.25	<b>p=0,00</b>	p=0,84
μÇalışma (n=11) Kontrol (n=14)	p=0.16	p=0.02	p=0.27	p=0,07	p=0.59

\*Kontrol grubu ile çalışma grubunun sağlam alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması

° Kontrol grubunun ile çalışma grubunun spastik alt ekstremisinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması

±Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1 ve 3. Ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması

€ Çalışma grubunun alt ekstremitesinin PAD düzeyinin BoNT uygulama 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. Ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması

μ ° Çalışma grubunun sağlam alt ekstremite ile spastik alt ekstremite PAD düzeyinin BoNT uygulama öncesi 0.ay ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ay arasındaki değişiminin karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Disinaptik İnhibisyon

Yaptığımız bu çalışmada, disinaptik inhibisyon incelemelerinde, alt ekstremiteden Soleus H refleksi yanıtın CPN uyarımı ile şartlandırıldı. CPN fibula boynunun distaline yerleştirilen bipolar yüzeysel elektrodlar ile uyarılarak H refleksi elde edildi. Test ve şartlı uyaran intervalleri disinaptik inhibisyon için 1-2-5 ms olarak belirlendi ve 3 ayrı ISI'da disinaptik inhibisyon elde edildi. Literatürde CPN sık uyarılması ile hastalarda oluşan belirgin bir karşılıklı inhibisyonun varlığı, periferik sinirlerin düzenli aktivasyonunun, spinal yollardaki aktivitenin sürdürülmesi için önemli olduğunu gösterdi (164). 2010 yılında Yıldız ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada aynı yöntemle Parkinson Hastalığında tedavi öncesi ve sonrası presinaptik ve disinaptik resiprokal Ia inhibisyonu değerlendirilmiştir (3). Yine N. Roche ve ark.'larının bizim çalışmamıza benzer şekilde yaptığı bir çalışmada alınan 36 hemiplejik hastada üst ekstremitte flexor karpı radialis (FCR) kası uyarımı ile H refleksi amplitüdü kaydedilerek presinaptik ve disinaptik inhibisyon değerlendirilmiştir. Sözü geçen çalışmada disinaptik inhibisyonu şartlı uyarımında ISI'yı 0 ile 2 ms arasında sabit tutulmuştur (165). Bir başka çalışmada H. Morita ve ark.'ları 23 multiple skleroza bağlı spastisite gelişen hastada disinaptik ve presinaptik inhibisyon değerlendirmişlerdir. H. Morita ve ark.'ları teknik olarak bizim yaptığımız çalışmaya benzer şekilde alt ekstremitte soleus H refleksi bakmışlardır. Şartlı uyarımla CPN ve bizden farklı olarak femoral siniri uyarılmışlar ve ISI'yı 2-3 ms ISI'yı tutmuşlardır (166). Literatürde yapılan çalışmalara bakılınca çoğu çalışmada disinaptik inhibisyon için ISI'yı sabit tutulduğu görülmekle birlikte bizim çalışmamızda Yıldız ve ark.'larının (3) çalışması ile benzer şekilde 1, 2 ve 5 ms olarak 3 ayrı ISI'da disinaptik inhibisyon çalışılarak özellikle hangi ISI'da belirgin disinaptik inhibisyon olduğunun araştırılması planlanmıştır. Ayrıca H. Morita ve ark.'larının yaptığı çalışmada spastik ve kontrol grubu hastalarından presinaptik ve disinaptik inhibisyonu hem istirahathte hem de ayak bileğine dorsifleksiyon yaptırarak elde edilmişlerdir (166). Bizim çalışmamızda ise sadece istirahat halinde inhibisyon elde edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan disinaptik incelemede bazal değere göre 1,

2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir. Her iki grubun sağlam taraflarının karşılaştırıldığı bu incelemede bu beklediğimiz bir sonuçtu.

BoNT uygulaması öncesi, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan disinaptik incelemede bazal değere göre 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı olarak çalışma grubunda disinaptik inhibisyon azalarak H refleksinin amplitüdünün arttığı görülmüştür. Spastisite mekanizması üzerindeki mevcut hipotezler, spinal nöronal devrede hem inhibe edici hem de aktive edici mekanizmaların etkili olduğunu göstermiş olsa da, inhibe edici mekanizmaların daha etkili olduğu düşünülmektedir (160). Literatür ile uyumlu olarak, bizim çalışma grubumuzun spastisiteli ekstremitelerinde disinaptik inhibisyonun azalmış olması spastisitede inhibe edici mekanizmaların ağırlıkta olduğunu göstermiştir. H. Morita ve ark.'larının yaptığı inhibisyon incelemelerinde istirahatte spastik hiçbir olguda inhibisyon saptanmamışken aktivasyon sırasında da sadece 2 olguda azalmış inhibisyon kaydedebilmişlerdir (166). Bu da bizim çalışmamızda olduğu gibi spastisitede presinaptik ve disinaptik inhibisyonun ciddi azalması veya tamamen ortadan kalkması ile ilişkili olabilir. Spastisiteli hastalarda özellikle 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyonun azaldığını saptamış olmamız bu inhibisyonun 1 ms gibi erken dönemde değil daha geç dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan disinaptik incelemede bazal değere göre 1, 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. Spastik alt ekstremiteye BoNT uygulama sonrasında 1. ayda, BoNT'un karşı taraf ekstremitedeki disinaptik inhibisyon üzerine etkisinin olmadığını gördük.

BoNT uygulama sonrası 1. ayda, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan disinaptik incelemede bazal değere göre 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı çalışma grubunda disinaptik inhibisyonun azalarak H refleksi amplitüdünün arttığı görülmüştür. BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun spastik bacağında 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon azalmışken BoNT uygulaması sonrası 2 ms'de disinaptik inhibisyon artarak kontrol grubu ile benzer şekilde normal düzeye gelmiştir. Literatür incelendiğinde, spastisitede disinaptik inhibisyonun azalmış olduğu (140, 142) ve spastisitenin tedavisinde BoNT

uygulamasının etkili olduğu bilinmektedir (167). Bizim de yaptığımız bu inceleme ile BoNT uygulamasının disinaptik inhibisyon üzerine artırıcı etkisinin olduğunu ve bunu da özellikle 2 ms ISI'da gerçekleştirdiğini tespit ettik. Klinik olarak değerlendirdiğimizde, MAS ve MRS değerlerinde başlangıç değere göre 1. ayda anlamlı olarak bir düzelmenin sağlandığını görmekteyiz. Klinik olarak çalışma grubunun spastisitelerinde belirgin bir iyileşme olmasını elektrofizyolojik bulgularla da desteklemiş olduk.

BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan incelemede bazal değere göre 2 ms ISI içinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, disinaptik inhibisyonun azaldığı görülmüştür. Bu bulgu BoNT uygulama sonrası 3. ayda yani geç dönemde karşı ekstremitede uygulamaya bağlı spinal reflekslerde değişim olabileceğini göstermektedir. BoNT uygulama öncesi sağlam tarafın inhibisyon oranları benzer iken BoNT uygulama sonrası 3. ayda farklı olması BoNT'un retrograd aksonal transport ile spinal ön boynuz motor nöronlarına ulaştığını göstermiş olabilir. Literatürde pek çok çalışmada BoNT uygulamasının santral etkilerinin olduğuna dair yayınlar mevcuttur (168). Literatürde BoNT uygulamasından sonra elektrofizyolojik değişikliklerin 1. haftada ortaya çıkabileceği ama klinik yanıtın 3 ay kadar sürebileceği ileri sürülmektedir (169). Bizim alışmamızda 3. ayda elektrofizyolojik değişikliklerin devam etmiş olması ve hatta karşı ekstremitede de bu değişikliklerin saptanmış olması, BoNT'un retrograd aksonal transportla spinal ön boynuz mtor nöronlarına taşınmış olmasından kaynaklanabilir. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde bizim bulgularımızla uyumlu olarak, bir deneysel çalışmada 13 sıçana sol triceps surae (gastrocnemius lat + med ve soleus ) kasına 6 IU BoNT enjeksiyonu yapılmış, 1 hafta sonra karşılık gelen L4-L5 ventral köklerin uyarılmasıyla hem sol hem de sağda daha yüksek monosinaptik refleksin elde edildiği görülmüştür (170). Hem sol hem de sağda yüksek monosinaptik reflekslerin elde edilmesi BoNT'un hem sol hemde sağda L4-L5 ventral köklere ulaştığını göstermekte ve bu da yine retrograd aksonal transport hipotezini desteklemektedir.

BoNT uygulama sonrası 3. ayda, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ile sağlıklı kontrol ile yapılan disinaptik incelemede bazal değere göre 1, 2 ve 5 ms ISI



içinde istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir. BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun spastik bacağında kontrol grubuna göre 2 ve 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyon azalmışken BoNT uygulaması sonrası 3. ayda 2 ve 5 ms ISI'da olan disinaptik inhibisyon artarak kontrol grubu ile benzer şekilde normal düzeye gelmiştir. Spastisitede disinaptik inhibisyonun azaldığı ve spastisitenin tedavisinde BoNT uygulamasının etkili olduğu bilinmektedir (142). (167). Biz de yaptığımız bu çalışma ile BoNT uygulamasının disinaptik inhibisyon üzerine artırıcı etkisi olduğunu gördük. BoNT uygulaması sonrası 1. ayda 2 ms ISI'daki disinaptik inhibisyonun artarak normal seviyeye geldiğini, 3. ayda hem 2 hem de 5 ms'de disinaptik inhibisyonun artarak kontrol grubu ile benzer olduğunu gördük. Klinik olarak değerlendirildiğinde çalışma grubunun BoNT uygulama sonrası 3. aydaki MAS ve MRS değerlerinde başlangıca göre belirgin düzelme olmuştur. BoNT uygulama sonrası 3. ayda MAS değerlerinde 1. ayda olan düzelmenin aynı düzeyde devam ettiğini, MRS'de ise 3. ayda yapılan değerlendirmede 1. aya göre düzelmenin daha az olmasıyla beraber başlangıca göre yine anlamlı bir düzelmenin sağlandığını görmekteyiz.

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinde disinaptik inhibisyonun karşılaştırılmasında özellikle 2 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, spastik ekstremitede disinaptik inhibisyon düzeyinin azaldığı ve H refleks amplitüdünün yükseldiğini tespit ettik. Literatürde de spastisitede disinaptik ve presinaptik inhibisyonun azaldığı dolayısıyla H refleks amplitüdünün yükseldiği bilinmektedir (142, 165).

BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinin disinaptik inhibisyonunun karşılaştırılmasında 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, spastik ekstremitede disinaptik inhibisyonun azaldığı ve H refleks amplitüdünün yükseldiği görülmüştür. BoNT uygulama öncesi spastik ekstremitede 2 ms'de disinaptik inhibisyon azalmışken BoNT uygulaması sonrası 1. ayda 2 ms ISI'daki disinaptik inhibisyon artarak karşı ekstremitesi ile benzer düzeye gelmiştir. Bu daha önce de ifade ettiğimiz BoNT uygulamasının spinal refleksler üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. BoNT uygulama öncesi 5 ms ISI'da spastik ekstremitesi ile sağlam ekstremitesi arasında disinaptik inhibisyon benzer iken

BoNT uygulaması sonrası 1. ayda 5 ms ISI'da spastik ekstremitede disinaptik inhibisyon azalmış H refleksi amplitüdü yükselmiştir. Bunun sebebi, BoNT uygulamasının iki yönlü etkisinin olmasıyla açıklanabilir. BoNT uygulaması sonrası 1. ayda yapılan ölçümde 2 ms ISI'daki disinaptik inhibisyonda beklediğimiz etkiyi göstermesinin yanında beklemediğimiz şekilde, 5 ms ISI'da disinaptik inhibisyonu artırmasının sebebi daha kapsamlı çalışmalarla açıklanmayı beklemektedir. Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile spastik alt ekstremitesinin disinaptik inhibisyonunun karşılaştırılmasında 1, 2 ve 5 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik olarak 3. ayda yapılan değerlendirmelerde MAS ve MRS değerlerinde belirgin düzelmeye ulaşıldığını gördük. BoNT uygulaması hem elektrofizyolojik olarak azalmış disinaptik inhibisyon düzeyini artırarak normal düzeye getirmiş hem de klinik olarak anlamlı düzelmeye sağlamıştır.

BoNT uygulama sonrası 3. ayda yapılan incelemede; BoNT uygulama öncesi 2 ms ISI'da ve uygulama sonrası 1. ayda 5 ms ISI'da gözlenen azalmış disinaptik inhibisyonun artarak sağlam ekstremitesi ile benzer düzeylere ulaştığı saptanmıştır. BoNT uygulamasının bizim olgularımızda azalmış disinaptik inhibisyonu artırdığı ve bu sayede spastisiteyi de etkin bir şekilde tedavi etmemize yardımcı olduğu gösterilmiş oldu.

Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesine BoNT uygulama öncesi ve sonrası 1. ve 3. aylarda disinaptik inhibisyon incelemesi yapıldı. BoNT uygulama öncesi ile uygulama sonrası 1. ay karşılaştırıldığında; uygulama öncesi 2 ms'de disinaptik inhibisyon azalmışken H refleksi amplitüdü yükselmiş, uygulama sonrası 1. ayda 2 ms ISI'da disinaptik inhibisyon artmış ve H refleksi amplitüdü azalarak eski düzeyine ulaşmıştır. BoNT uygulama öncesi ve sonrası 3. ay karşılaştırıldığında ise disinaptik inhibisyon düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. BoNT uygulama sonrası 1. ayda spinal reflekslerde etkin bir değişim gözlenirken 3. ayda bu etkinin kaybolduğu görülmektedir. Muhtemelen BoNT, uygulama sonrası 3. ayda etkinliğini yitirmiştir. Bu da literatür ile uyumludur. Bilindiği gibi literatürde BoNT uygulamasının 1 hafta sonra pik etki düzeyine ulaştığı ve etkinliğinin 2-4 ay arasında devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (169, 171).

## 5.2. Presinaptik İnhibisyon

Çalışmamızdaki presinaptik inhibisyon incelemelerinde, disinaptik inhibisyon değerlendirilmesi gibi alt ekstremiteden Soleus H refleksi yanıtı, CPN uyarımı ile şartlandırılmıştır. CPN fibula boynunun distaline yerleştirilen bipolar yüzeysel elektrodlar ile uyarılarak H refleksi elde edilmiştir. Test ve şartlı uyaran intervalleri presinaptik inhibisyon için 10, 20, 80, 100, 150, 200 ms olarak belirlenmiş ve 6 ayrı ISI'da presinaptik inhibisyon elde edilmiştir. Roche ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ISI'sı 13 ms'de sabit tutulmuştur (165), yine literatürde ISI'sı sabit tutularak yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur (163, 165). Literatürden farklı olarak, bu çalışmada farklı ISI'lardaki inhibisyon düzeyini görmek için 6 ayrı ISI'da presinaptik inhibisyon değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda BoNT uygulaması öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ms ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir. Her iki grubun sağlam tarafları ile yapılan bu karşılaştırmada tüm ISI'larda beklenen şekilde farklı değildi.

BoNT uygulaması öncesi, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 20, 80, 100 ve 150 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı olarak çalışma grubunda presinaptik inhibisyonun azaldığı ve H refleksi amplitüdünün arttığı görülmüştür. Literatürdeki birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde spastisitesi olan alt ekstremitede presinaptik inhibisyonun azaldığı ve H refleksi amplitüdünün yüksek olduğu saptanmıştır (2, 141, 142, 165, 172). Aymard ve ark.'larının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada, 35 normal birey ve 51 hemiplejik hastada yapılan presinaptik inhibisyon çalışmasında, bizim çalışmamızla benzer şekilde alt ekstremitede soleus kasından H refleksi, bizim çalışmamızdan farklı olarak ise üst ekstremitede FCR kasından H refleksi çalışılmıştır. Bu çalışmada şartlı uyarımı bizim çalışmamızda olduğu gibi alt ekstremitede CPN uyarılarak yapılmış, üst ekstremitede ise radial sinir uyarılarak H refleksi elde edilmiştir. Sözü geçen bu çalışmada üst ekstremitede ISI 13 ms, alt ekstremitede ise 21 ms'de sabit tutulmuştur. Hmax/ Mmax oranına bakılarak presinaptik inhibisyon değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda her ne kadar üst ekstremitede çalışılmamış olsa

da, bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi soleus kasında azalmış presinaptik inhibisyon elde edilmişken, FCR kasında normal sınırlarda presinaptik inhibisyon elde edilmiştir (163). Aymard ve ark.'ları spastik üst ekstremitede presinaptik inhibisyonu normal düzeylerde elde etmişlerse de literatürde Berardelli ve ark.'ları (173), Nakashima ve ark.'ları (143) ve Artieda ve ark.'larının (174) yaptıkları çalışmada üst ekstremitede presinaptik inhibisyonu azalmış olarak elde edilmiştir.

BoNT uygulaması sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ms ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. Spastik alt ekstremiteye BoNT uygulama sonrası 1. ayda, BoNT'un karşı taraf ekstremitedeki disinaptik inhibisyon gibi presinaptik inhibisyon üzerine etkisinin olmadığını gördük. Her iki grubun sağlam tarafları ile yapılan bu incelemede bu sonuç beklenen bir durumdu.

BoNT uygulama sonrası 1. ayda, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 10, 80 ve 100 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı olarak çalışma grubunda presinaptik inhibisyonun azalarak H refleks amplitüdünün arttığı görülmüştür. BoNT uygulama öncesi ile uygulama sonrası 1.ay karşılaştırıldığında ise uygulama öncesi 20 ms ve 150 ms ISI'da olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeylerinin arttığını ve kontrol grubu ile benzer düzeylere ulaştığını görüyoruz. Fakat disinaptik inhibisyonda olduğu gibi uygulama öncesi 10 ms ISI'da presinaptik inhibisyon düzeyleri normal iken BoNT uygulama sonrası 1. ayda presinaptik inhibisyon düzeyinin azaldığı görülmüştür. Bunun sebebi BoNT uygulamasının iki yönlü etkisi olabilir. Bizim çalışma grubumuzda ağırlıklı olarak BoNT uygulamasının etkisi spastisitede mevcut olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeyini artırması şeklindeydi. Bu konuda literatür incelendiğinde Priori ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, BoNT'un, üst ekstremitede distonisi olan hastalarda azalmış olan karşılıklı inhibisyonun ikinci fazının normalleşmesine doğru bir eğilim yarattığını ve ön kol kasları arasındaki karşılıklı inhibisyonu artırdığı lehine bulgular elde etmişlerdir (175). Başka bir çalışmada Girlando ve ark.'ları ise inme sonrası üst ekstremitede spastisitesi gelişen hastalarda BoNT uygulaması sonrası yaptıkları ölçümlerde karşılıklı inhibisyon düzeylerinde istatistiksel olarak bir farklılık

saptamamışlardır. Bunun sebebini distoni ve spastisitenin farklı olan patofizyolojisine bağlanmıştır (175). Fakat bizim çalışmamızda Giraldo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak BoNT uygulaması yapılan spastisiteli çalışma grubunda presinaptik inhibisyon belirgin olarak artarak etki göstermiştir. Presinaptik inhibisyonun spastisiteli ve distonili hastalarda BoNT uygulamasının etkisiyle ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcut olup bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

BoNT uygulama sonrası 3. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 10, 20, 80, 100, 150 ms ve 200 ms ISI' da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. Her iki grubun sağlam tarafları ile yapılan bu incelemede bu sonuç yine beklediğimiz bir durumdur.

Çalışmamızda BoNT uygulama sonrası 3. ayda, çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol ile yapılan presinaptik incelemede bazal değere göre 80 ve 100 ms ISI'da içinde istatistiksel olarak anlamlı olarak çalışma grubunda presinaptik inhibisyonun azaldığı ve H refleks amplitüdünün arttığı görülmüştür. Çalışma grubunda BoNT uygulama sonrası 3. ay ile BoNT uygulama öncesi karşılaştırıldığında uygulama öncesinde 20 ve 150 ms de olan presinaptik inhibisyon düzeyleri artarak kontrol grubu ile benzer düzeylere ulaşmıştır. BoNT uygulama sonrası 1 ayda olan 10 ms ISI'da olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeyleri artarak kontrol grubu ile benzer düzeye ulaşmıştır. Klinik olarak değerlendirdiğimizde BoNT uygulama sonrası 3. aydaki MAS ve MRS değerlerimizin BoNT uygulama öncesine göre belirgin düzeldiğini görmekteyiz. BoNT uygulaması ile spastisitede mevcut olan azalmış presinaptik inhibisyonu artırarak normal düzeye getirmekle beraber klinik olarakda spastisitenin klinik ölçütü olan MAS değerinde anlamlı düzelme sağladık.

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve spastik alt ekstremitesinin presinaptik inhibisyonun karşılaştırılmasında özellikle 100 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, spastik ekstremitede presinaptik inhibisyon düzeyinin azaldığı ve H refleks amplitüdünün yükseldiği görülmüştür. Spastik hastaların hasta ekstremitesinde 1 a terminallerinin presinaptik inhibisyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (172, 176). Bizim çalışmamızda da

literatürle uyumlu olarak spastik ekstremitelerde presinaptik inhibisyonun azaldığını görmekteyiz.

BoNT uygulama sonrası 1. ay çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve spastik alt ekstremitesinin presinaptik inhibisyonunun karşılaştırılmasında özellikle 10 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, spastik ekstremitelerde presinaptik inhibisyon düzeyinin azaldığı ve H refleks amplitüdünün yükseldiği görülmüştür. Spastik ekstremitelerde BoNT uygulama öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1. ay karşılaştırıldığında 100 ms ISI'da olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeyinin artarak sağlam ekstremiteler ile benzer düzeye ulaştığını gördük. Fakat spastik ekstremitelerde BoNT uygulama öncesi 10 ms de normal düzeyde olan presinaptik inhibisyon düzeyi BoNT uygulama sonrası 1. ayda azalmış ve H refleks amplitüdü yükselmiş olarak saptandı.

BoNT uygulama sonrası 3. ay çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve spastik alt ekstremitesinin presinaptik inhibisyonunun karşılaştırılmasında 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir. BoNT uygulama sonrası 3. ayda; BoNT uygulama öncesi 100 ms ISI'da olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeylerinin ve yine 1. ayda 10 ms ISI'da olan azalmış presinaptik inhibisyon düzeylerinin artarak sağlam ekstremitedeki düzeylere ulaştığı görülmüştür.

Çalışma grubunun spastik alt ekstremitesine BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. ve 3. ayda presinaptik inhibisyon inceleme yapıldı. BoNT uygulama öncesi ile uygulama sonrası 1. ay ve 3. ay ile karşılaştırıldığında 10, 20, 80, 100, 150 ve 200 ms ISI'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

### **5.3. Postaktivasyon Depresyon**

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlam ve spastik ekstremitesi ile kontrol grubunun çalışılan ekstremitesinde PAD yüzdeleri hesaplandı. Çalışma grubunun sağlam ekstremitesinde ve kontrol grubunun çalışılan ekstremitesinde PAD yüzdeleri %30-35 iken, çalışma grubunun spastik ekstremitesinin PAD yüzdesi %8

idi. Her iki grupta da aktivasyon sonrası depresyon gözlenmekle beraber çalışma grubunun spastik ekstremitesinde muhtemelen spastisiteden dolayı depresyon yüzdesi düşük olarak elde edilmiştir. Pratikte ve bizim çalışmamıza benzer yapılan çalışmalarda PAD düzeylerini belirlemek için iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birisi bizim çalışmamızda olduğu gibi soleusun frekansla ilişkili depresyonu diğeri ise FCR kasından H refleksi bakılarak elde edilen PAD yüzdeleridir (163, 177, 178). Literatüre bakıldığında benzer şekilde sağlıklı kontrollerde PAD'ın yüzdesi spastisitesi olan hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (157, 158) . Aymard ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada hemiplejisi olan hasta grubunda hem üst ekstremitede FCR kasından hem de alt ekstremitede soleus kasından H refleksi elde ederek PAD değerlendirilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada hem FCR kasından hem de soleus kasından elde edilen PAD yüzdelerinde bizim çalışmamızla uyumlu olarak azalma saptanmıştır (163). Bunun dışında literatürde PAD'ın hastanın yaşından da etkilenip etkilenmediğinin teyiti için de çalışmalar yapılmıştır. Trompetto ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada yaşlanmanın 1Hz veya daha düşük frekanslarda FCR H-refleksinin frekansla ilişkili depresyonunu etkilemediğini gösterilmiştir. Özellikle spastisitede PAD düzeyini değerlendirmek için bu yöntemin güvenilir olduğunu savunmuşlardır (179). Yine de biz bu olasılığı dışlamak için çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarımızın yaşlarının benzer olmasına özen gösterdik ve her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

BoNT uygulama öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda çalışma grubunun sağlam ekstremiteleri ve sağlıklı kontrol grubun PAD düzeyi hesaplandı. BoNT uygulama öncesi ile 1. ve 3. ay karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulguya dayanarak BoNT uygulamasının sağlam bacakta PAD düzeyinde değişiklik oluşturmadığını söyleyebiliriz.

BoNT uygulaması öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda çalışma grubunun spastik alt ekstremitesi ve sağlıklı kontrol grubun PAD düzeyi hesaplandı. BoNT uygulama öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1.ay karşılaştırıldığında çalışma grubunun spastik ekstremitesinde azalmış olan PAD yüzdesi artarak kontrol grubunun düzeyine ulaştığını gördük. Bu durum; BoNT uygulamasının, hem spinal refleks yolları üzerine olan etkisiyle hem de spastisiteyi de azaltarak PAD yüzdesini

artırması ile ilişkilendirdik. BoNT uygulama öncesi ve BoNT uygulama sonrası 3.ay karşılaştırıldığında ise PAD düzeylerinin benzer seviyeye ulaştığı görüldü. Bunun sebebi ise; bilindiği gibi BoNT'un hem ekstrasüsal hem de intrasüsal kasların nöromüsküler kavşağında asetilkolin salınımını seçici olarak bloke ederek spastik kasların aktivasyonunu zayıflatmasıdır. Etkisi bir dereceye kadar doza bağımlı gibi görünmektedir ve genellikle 2-4 ay sürer (171, 180-182). Bizim olgu grubumuzda da literatür ile uyumlu olarak BoNT uygulamasının 3. aydan sonra etkinliğini yitirdiğini elektrofizyolojik olarak göstermiş olduk. Çalışma grubunun spastik bacağına 3 ay sonra bakılan PAD yüzdesinin BoNT uygulama öncesi PAD yüzdesi ile benzer olarak gelmesi bu durumu açıklayabilir.

Çalışma grubunun sağlam alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulaması öncesi ile uygulama sonrası 1. ve 3. ayda değişimini karşılaştırıldığımızda PAD yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sağlam alt ekstremiteler için beklediğimiz bir durumdu. Jessica ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 13 sıçana sol triceps surae (gastrocnemius lat + med ve soleus) kasına 6 IU BoNT enjeksiyonu yapılarak felç edildikten sonra yapılan PAD incelemesinde felç edilen sol tarafta sağ tarafa göre PAD yüzdesi düşük bulunmuştur (170). Bizim çalışmada spastik alt ekstremitelere uyguladığımız BoNT'un sağlam alt ekstremitelerde bir etki oluşturmadığını gördük. Bu farklılık bizim sağlam alt ekstremitelere BoNT uygulamamızdan kaynaklanabileceği gibi bizim yaptığımız enjeksiyonun düşük dozlarda olması sebebiyle retrograd aksonal transport ile yeterli miktarda karşı tarafa ulaşmaması sebebiyle de olabilir.

Çalışma grubunun spastik alt ekstremitelerinin PAD düzeyinin BoNT uygulaması öncesi ile BoNT uygulama sonrası 1. ve 3. ayda değişimini karşılaştırıldığımızda; BoNT uygulama öncesinde azalmış olan PAD düzeyi BoNT uygulama sonrası yapılan incelemede 1. ayda artmış olarak elde edilmiştir. Beklenildiği üzere bu artma 3. ay ile karşılaştırıldığında PAD düzeyi tekrar azalmış olarak elde edilmiştir. Bunun sebebi daha önce de belirtildiği gibi 3. ayda BoNT uygulamasının etkisinin azalmasına bağlı olabilir.



#### 5.4. Çalışmanın Limitasyonları

Bu çalışmada; çalışma grubunda 14 spastik hasta, kontrol grubunda 14 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma grubunda ki hastalara BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. ve 3. ayda incelemeler yapıldı. Çalışmamızda olgu sayımızın düşük olması önemli bir kısıtlılığımız olmuştur.

Çalışma grubunun 3 hastasının spastik alt ekstremitesinde H refleksi elde edebilmişken sağlam alt ekstremitesinde H refleksi elde edemememiz, dolayısıyla sağlam alt ekstremitayı karşılaştırırken 11 hasta ile karşılaştırabilmemiz kısıtlılığımız olmuştur.

Bu çalışmada çalışma grubunda ki hastalarımız BoNT uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1 ve 3 ayda incelemelere alındı. BoNT uygulama sonrası spastisitenin en erken ve güçlü azaldığı dönem 1.hafta olmasına rağmen bizim BoNT uygulama sonrası 1. hafta inceleme yapmayışımız önemli bir eksikliğimiz olmuştur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnme sonrası spastisite gelişen çalışma grubunun alt ekstremitesinde; sağlam alt ekstremit ve kontrol grubuna göre disinaptik inhibisyon, presinaptik inhibisyon ve PAD yüzdesi literatürle uyumlu olarak azalmış olarak tespit edilmiştir. Bu azalma disinaptik inhibisyon için özellikle 2 ve 5 ms ISI'da iken presinaptik inhibisyon için 20, 80, 100, 150 ms ISI'da belirgindi. Spastik hastalarda presinaptik ve disinaptik inhibisyon incelemelerinde inhibisyonun azaldığı ancak bu inhibisyonun hangi intervaller arasında olduğu daha önce çalışılmamıştır. Bizim yaptığımız bu çalışmada disinaptik ve presinaptik inhibisyonun hangi intervallerde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, bu konuda planlanacak daha kapsamlı çalışmalara temel olacak niteliktedir.

BoNT uygulama öncesi ve BoNT uygulama sonrası çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde spastisite derecesi MAS ile, fonksiyonel bağımsızlığı ise MRS ile değerlendirildi. BoNT uygulama öncesi ile uygulama sonrası 1. ve 3. ay karşılaştırıldığında MRS ve MAS değerlerinde azalma tespit edildi. Bu bulguyla literatürle de uyumlu olarak BoNT'un klinik anlamda etkinliği gösterilmiştir.

BoNT uygulama sonrası 1. ay ve 3. ayda yapılan incelemelerde çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde azalmış olan disinaptik ve presinaptik inhibisyonun artarak çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesi ile benzer düzeylere ulaştığı tespit edildi. Bu bulgular ile BoNT uygulamasının presinaptik ve disinaptik inhibisyonu artırıcı etkisi gösterilmiştir.

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun spastik alt ekstremitesinde azalmış olan PAD yüzdesi BoNT uygulama sonrası 1. ayda çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesi ile benzer düzeylere ulaştığı, BoNT uygulama sonrası 3. ayda ise çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ve kontrol grubunun çalışılan alt ekstremitesine göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguyla BoNT uygulamanın PAD yüzdesi üzerine artırıcı etkisi gösterilmekle beraber, bu etkinin 3. ayda ortadan kalktığı da gösterilmiştir.

BoNT uygulama öncesi çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesi ile kontrol grubunun disinaptik inhibisyon düzeyi normal sınırlarda iken BoNT uygulama sonrası BoNT çalışma grubunun sağlam alt ekstremitesinde disinaptik inhibisyonun azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulguyla çalışma grubunun spastik ekstremitesine uygulanan

BoNT'un sağlam ekstremitede de spinal refleks değişimi yapması BoNT'un retrograd aksonal transport yoluyla spinal ön boynuz motor nöronlara ulaşmış olabileceğini göstermektedir. Bu da BoNT'un santral etkisinin gösterilmesi açısından anlamlı olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

1. Koyama S, Tanabe S, Takeda K, Sakurai H, Kanada Y. Modulation of spinal inhibitory reflexes depends on the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation in spastic stroke survivors. *Somatosensory & motor research*. 2016;33(1):8-15.
2. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity—from a basic science point of view. *Acta physiologica*. 2007;189(2):171-80.
3. Yildiz N, TURKOGLU SA, Yildiz SK, Altunrende B. Presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal 1a inhibition in Parkinson's Disease, the effect of the dopaminergic treatment. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2010;27(3):292-301.
4. Kerzoncuf M, Bensoussan L, Delarque A, Durand J, Viton J-M, Rossi-Durand C. Plastic changes in spinal synaptic transmission following botulinum toxin A in patients with post-stroke spasticity. *Journal of rehabilitation medicine*. 2015;47(10):910-6.
5. Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochemistry international*. 2012;61(2):236-9.
6. Organization WH. The world health report 2000: health systems: improving performance: World Health Organization; 2000.
7. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980;58(1):113.
8. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(1):80-91.
9. Ga D, Fisher m, macleod m, Davis Sm. *Stroke Lancet*. 2008;371(9624):1612-23.
10. Rowland LP. *Merritt's neurology: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2005*.
11. Shumway-Cook A, Anson D, Haller S. Postural sway biofeedback: its effect on reestablishing stance stability in hemiplegic patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1988;69(6):395-400.
12. Davidson BS, Madigan ML, Nussbaum MA. Effects of lumbar extensor fatigue and fatigue rate on postural sway. *European journal of applied physiology*. 2004;93(1-2):183-9.
13. Horak FB, Macpherson JM. Postural orientation and equilibrium. *Comprehensive Physiology*. 1996.
14. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii7-ii11.
15. Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119 ( Pt 5):1523-34.
16. Aksu Yıldırım S, Atay Yılmaz S, Kılınc M. İnme sonrası tedavi. In: Karaduman A, Aksu Yıldırım S, Tunca Yılmaz Ö, editors. *İnme Sonrası Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2013. p. 11-8.
17. Mathers C, Fat DM, Boerma J. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.

18. Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996 incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1997;28(11):2180-4.
19. Senelick RC, Dougherty K, Rossi PW. *Living with stroke: A guide for families:* NTC/Contemporary Pub.; 1999.
20. Singleton L, Johnson KA, Villarosa L. *The Black Health Library Guide to Stroke:* Henry Holt and Company; 1993.
21. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-e209.
22. Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(8):2060-5.
23. Rudd A, Wolfe C. The aetiology and pathology of stroke. *HOSPITAL PHARMACIST-LONDON-*. 2002;9(2):32-6.
24. Marmot M, Poulter N. Primary prevention of stroke. *The Lancet.* 1992;339(8789):344-7.
25. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-e48.
26. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. *Türk Çok Merkezli Strok Çalışması Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi.* 2000;6(2):31-5.
27. Utku U, Celik Y. Strokta etioloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar,(Balkan S ed), Güneş Kitabevi.* 2002.
28. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276-93.
29. Shiber JR, Fontane E, Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *The American journal of emergency medicine.* 2010;28(3):331-3.
30. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30(7):1162-9.
31. Adams Jr HP. Books Received-//Principles of Cerebrovascular Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 2007;66(6):563.
32. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. Hemorrhagic stroke. *JAMA.* 2010;303(22):2312-.
33. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28(1):1-5.

34. Selman W, Sunshine J, Tarr R, Ratcheson R. Arteriovenous malformations. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD (ed). *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders*. Elsevier Inc; 2004.
35. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
36. Bernardini GL, DeShaies EM. Critical care of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports*. 2001;1(6):568-76.
37. Chong TT-J, Fedi M. Acute management of stroke—II: haemorrhagic stroke. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2013;14(9):366-70.
38. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet*. 2007;369(9558):293-8.
39. Goldstein J, Camargo Jr C, Pelletier A, Edlow J. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia*. 2006;26(6):684-90.
40. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(1):29-36.
41. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
42. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):635-42.
43. Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circulation Journal*. 2013:CJ-13-0786.
44. Sacco RL. American Heart Association prevention conference: IV. prevention and rehabilitation of stroke-risk factors. *Stroke*. 1997;28:1507-17.
45. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319.
46. Members WG, Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. 21. Glossary. *Circulation*. 2008;117(4):e25-e146.
47. Sudlow C, Warlow C. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke*. 1997;28(3):491-9.
48. Wagstaff A, Overvad TF, Lip G, Lane D. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(12):955-67.
49. Bushnell CD. Stroke in women: risk and prevention throughout the lifespan. *Neurologic clinics*. 2008;26(4):1161-76.
50. O'donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-23.

51. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):181-8.
52. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2015.
53. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth Jr W, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718-25.
54. Midi İ, Afşar N. İnme risk faktörleri. *Klinik Gelişim*. 2010;10(1):1-14.
55. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34(12):2792-5.
56. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American heart association/American stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The American academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(6):1583-633.
57. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1996;16(4):746-9.
58. Loh E, John St, Sutton M, Wun C C, Rouleau J L, Flaker G C, Gottlieb S S, Lamas G A, Moyer L A, Goldhaber S Z, Pfeffer M A. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:251-7.
59. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
60. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1493-501.
61. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *Jama*. 1991;266(23):3289-94.
62. Rothwell PM. Poor outcomes after endovascular treatment of symptomatic carotid stenosis: time for a moratorium. *The Lancet Neurology*. 2009;8(10):871-3.
63. Asinger R. Cardiogenic brain embolism: the second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol*. 1989;46:727-43.
64. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology*. 1998;82(7):2N-9N.
65. Investigators AF. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1,066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:1316-20.

66. Investigators SPiAF. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *The Lancet*. 1996;348(9028):633-8.
67. Group EAFTS. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):5-10.
68. Utku U, Etyoloji ÇYS. sınıflandırma ve risk faktörleri. İn: Balkan S Serebrovasküler Hastalıklar. 2002:49-58.
69. Frayn K. *Metabolic Regulation: A human perspective*. 2012. Blackwell Publishing.
70. Antonios N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *European neurology*. 2008;60(6):269-78.
71. Iso H, Jacobs Jr DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, Group\* MR. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(14):904-10.
72. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30(12):2535-40.
73. Collaboration APCS. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International journal of epidemiology*. 2003;32(4):563-72.
74. Leung AK, Robson WLM. Childhood obesity. *Nutrition Research at the Leading Edge*. 2008:53-93.
75. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
76. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(12):1143-50.
77. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *Jama*. 2006;296(24):2939-46.
78. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;89(2):500-8.
79. Khan N, Naz L, Mushtaq S, Rukh L, Ali S, Hussain Z. Ischemic stroke: prevalence of modifiable risk factors in male and female patients in Pakistan. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2009;22(1).
80. Gorelick PB, Leurgans S, Richardson D, Harris Y, Billingsley M, Investigators A. African American antiplatelet stroke prevention study: Clinical trial design. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1998;7(6):426-34.
81. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
82. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475-81.



83. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, Lee I-M. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke*. 2010;41(6):1243-50.
84. Willey J, Moon Y, Paik M, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind M. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2009;73(21):1774-9.
85. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. *stroke*. 2005;36(9):e100-e43.
86. Zealand SFoN, Group NZG. New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010: Stroke Foundation of New Zealand; 2010.
87. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8):1538-41.
88. Van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
89. Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CD, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44(3):605-11.
90. Kokmen E, Whisnant J, O'fallon W, Chu C-P, Beard C. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996;46(1):154-9.
91. Sommerfeld DK, Gripenstedt U, Welmer A-K. Spasticity after stroke: an overview of prevalence, test instruments, and treatments. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2012;91(9):814-20.
92. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *The Lancet Neurology*. 2007;6(8):725-33.
93. Brashear A, Elovic E. Spasticity: diagnosis and management: Demos medical publishing; 2011.
94. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenbeg Lecture. *Neurology*. 1980;30(12):1303-.
95. Pandyan A, Gregoric M, Barnes M, Wood D, Wijck Fv, Burrige J, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(1-2):2-6.
96. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the Tone Assessment Scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1999;80(9):1013-6.
97. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clinical rehabilitation*. 1999;13(5):373-83.
98. Patrick E, Ada L. The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it. *Clinical rehabilitation*. 2006;20(2):173-82.
99. Offenbächer M, Sauer S, Rieß J, Müller M, Grill E, Daubner A, et al. Contractures with special reference in elderly: definition and risk factors—a systematic review with practical implications. *Disability and Rehabilitation*. 2014;36(7):529-38.

100. O'dwyer N, Ada L, Neilson P. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*. 1996;119(5):1737-49.
101. Ashby P, Mailis A, Hunter J. The evaluation of "spasticity". *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1987;14(S3):497-500.
102. Kirshblum S. Treatment alternatives for spinal cord injury related spasticity. *The journal of spinal cord medicine*. 1999;22(3):199-217.
103. Devriese PP. On the discovery of Clostridium botulinum. *Journal of the History of the Neurosciences*. 1999;8(1):43-50.
104. Drachman DB. Atrophy of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Science*. 1964;145(3633):719-21.
105. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004;107(1-2):125-33.
106. Chuang Y-C, Yoshimura N, Huang C-C, Chiang P-H, Chancellor MB. 358: Intravesical Botulinum Toxin a Administration Produces Analgesia Against Acetic Acid Induced Bladder Pain Responses in Rats. *The Journal of Urology*. 2004.
107. Tynes KD. Changes in Cortical Activity in Stroke Survivors Undergoing Botulinum Toxin Therapy for Treatment of Focal Spasticity. 2018.
108. Haubruck P, Mannava S, Plate JF, Callahan MF, Wiggins WF, Schmidmaier G, et al. Botulinum neurotoxin A injections influence stretching of the gastrocnemius muscle-tendon unit in an animal model. *Toxins*. 2012;4(8):605-19.
109. Park S-Y, Park Y-W, Ji Y-J, Park S-W, Kim S-G. Effects of a botulinum toxin type A injection on the masseter muscle: an animal model study. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*. 2015;37(1):10.
110. Simpson D, Alexander D, O'brien C, Tagliati M, Aswad A, Leon J, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46(5):1306-.
111. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. *Expert review of neurotherapeutics*. 2003;3(6):773-85.
112. Olver J, Esquenazi A, Fung V, Singer B, Ward A. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *European journal of neurology*. 2010;17:57-73.
113. Santral EC, Periferik E. *Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri*. 2006:403-27.
114. Sherrington C. Yale University Mrs. Hepsa Ely Silliman memorial lectures. The integrative action of the nervous system. New Haven, CT, US: Yale University Press. [http://dx. doi. org/10.1037/13798-000](http://dx.doi.org/10.1037/13798-000); 1906.
115. Eccles R. Synaptic actions in motoneurons by afferents which may evoke the flexion reflex. *Arch Ital Biol*. 1959;97:199-221.
116. Lundberg A. Multisensory control of spinal reflex pathways. *Progress in brain research*. 50: Elsevier; 1979. p. 11-28.

117. Eckert N, Riley ZA. Adaptability of the nociceptive withdrawal reflex. *F1000Research*. 2013;2.
118. Holmberg H, Schouenborg J. Developmental adaptation of withdrawal reflexes to early alteration of peripheral innervation in the rat. *The Journal of physiology*. 1996;495(2):399-409.
119. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1998;21(5):591-8.
120. Behrends T, Schomburg E, Steffens H. Facilitatory interaction between cutaneous afferents from low threshold mechanoreceptors and nociceptors in segmental reflex pathways to  $\alpha$ -motoneurons. *Brain research*. 1983;260(1):131-4.
121. Zehr PE. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *European journal of applied physiology*. 2002;86(6):455-68.
122. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P. Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(6):2309-18.
123. Tucker KJ, Türker K. A new method to estimate signal cancellation in the human maximal M-wave. *Journal of neuroscience methods*. 2005;149(1):31-41.
124. Frigon A, Carroll TJ, Jones KE, Zehr EP, Collins DF. Ankle position and voluntary contraction alter maximal M waves in soleus and tibialis anterior. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2007;35(6):756-66.
125. Misiaszek JE. The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2003;28(2):144-60.
126. Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Grill SE, Demirci M, Hallett M. Differences between the time constant of sensory and motor peripheral nerve fibers: further studies and considerations. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1998;21(1):48-54.
127. Pierrot-Deseilligny E, Mazevet D. The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2000;30(2):67-80.
128. Toft E, Sinkjær T, Espersen G. Quantitation of the stretch reflex: technical procedures and clinical applications. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1989;79(5):384-90.
129. Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2010;24(1):23-33.
130. Dick J. The deep tendon and the abdominal reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):150-3.
131. Burke D, Gandevia SC, McKeon B. The afferent volleys responsible for spinal proprioceptive reflexes in man. *The Journal of physiology*. 1983;339(1):535-52.
132. Clarke A, Michie PT, Glue L. Human phasic reflex response to parameters of a mechanical stimulus as an index of muscle-spindle sensitivity. *Medical and biological engineering*. 1973;11(5):597-602.

133. Stam J, Tan K. Tendon reflex variability and method of stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1987;67(5):463-7.
134. Fedotova E, Fedotov N, Kozlova A. Quantitative measurement of human tendon reflexes. *Meditsinskaia tekhnika*. 1976(6):44.
135. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Headache--Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 1990.
136. Fellows S, Ross H, Thilmann A. The limitations of the tendon jerk as a marker of pathological stretch reflex activity in human spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56(5):531-7.
137. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1989;70(2):144-55.
138. Curt A, Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. *Spinal cord*. 1999;37(3):157.
139. Navarro X, Lazaro JJ, Buti M, Verdu E, Fabregas PJ, Castellano B. Electrophysiological evaluation of spinal reflexes during epidural anesthesia in an experimental model. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1996;19(1):29-36.
140. Crone C, Nielsen J. Central control of disynaptic reciprocal inhibition in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1994;152(4):351-63.
141. Nielsen J, Crone C, Sinkjær T, Toft E, Hultborn H. Central control of reciprocal inhibition during fictive dorsiflexion in man. *Experimental brain research*. 1995;104(1):99-106.
142. Crone C, Johnsen L, Biering-Sørensen F, Nielsen JB. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury. *Brain*. 2003;126(2):495-507.
143. Nakashima K, Rothwell J, Day B, Thompson P, Shannon K, Marsden C. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*. 1989;112(3):681-97.
144. Yanagisawa N, Tanaka R, Ito Z. Reciprocal Ia inhibition in spastic hemiplegia of man. *Brain: a journal of neurology*. 1976;99(3):555-74.
145. Baldissera F, Hultborn H, Illert M. Integration in spinal neuronal systems. *Comprehensive Physiology*. 2011:509-95.
146. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. *Brain: a journal of neurology*. 1982;105(Pt 1):103-24.
147. Laporte Y, Lloyd DP. Nature and significance of the reflex connections established by large afferent fibers of muscular origin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1952;169(3):609-21.
148. Pierrot-Deseilligny E, Katz R, Morin C. Evidence for Ib inhibition in human subjects. *Brain research*. 1979;166(1):176-9.
149. Gossard J-P, Brownstone R, Barajon I, Hultborn H. Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Experimental brain research*. 1994;98(2):213-28.

150. Barnes C, Pompeiano O. Presynaptic inhibition of extensor monosynaptic reflex by Ia afferents from flexors. *Brain research*. 1970;18(2):380-3.
151. Schmidt RF. Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system. *Ergebnisse der Physiologie Reviews of Physiology*, Volume 63: Springer; 1971. p. 20-101.
152. Hoffmann P. Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. *Z Biol*. 1918;68:351-70.
153. Eccles JC, Rall W. Effects induced in a monosynaptic reflex path by its activation. *Journal of neurophysiology*. 1951;14(5):353-76.
154. Crone C, Nielsen J. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. *Experimental brain research*. 1989;78(1):28-32.
155. Hammar I, Slawinska U, Jankowska E. A comparison of postactivation depression of synaptic actions evoked by different afferents and at different locations in the feline spinal cord. *Experimental brain research*. 2002;145(1):126-9.
156. Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H. On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Experimental brain research*. 1996;108(3):450-62.
157. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. *Brain*. 1995;118(4):995-1004.
158. Schindler-Ivens S, Shields RK. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. *Experimental brain research*. 2000;133(2):233-41.
159. Schieppati M, Crenna P. From activity to rest: gating of excitatory autogenetic afferences from the relaxing muscle in man. *Experimental Brain Research*. 1984;56(3):448-57.
160. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms—for the clinician. *Frontiers in neurology*. 2010;1.
161. Crone C, Hultborn H, Jespersen B, Nielsen J. Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *The Journal of physiology*. 1987;389(1):163-85.
162. Mizuno Y, Tanaka R, Yanagisawa N. Reciprocal group I inhibition on triceps surae motoneurons in man. *Journal of neurophysiology*. 1971;34(6):1010-7.
163. Aymard C, Katz R, Lafitte C, Lo E, Penicaud A, Pradat-Diehl P, et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression: a comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. *Brain*. 2000;123(8):1688-702.
164. Crone C, Nielsen J, Petersen N, Ballegaard M, Hultborn H. Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients. *Brain*. 1994;117(5):1161-8.
165. Roche N, Achache V, Lackmy A, Pradat-Diehl P, Lamy J, Katz R. Effects of afferent stimulation rate on inhibitory spinal pathways in hemiplegic spastic patients. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(7):1391-402.
166. Morita H, Crone C, Christenhuis D, Petersen N, Nielsen JB. Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. *Brain*. 2001;124(4):826-37.
167. Simpson DM. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2000;23(4):447-9.

168. Currà A, Trompetto C, Abbruzzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(S8):S60-S4.
169. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(17):7000-7.
170. Pingel J, Hultborn H, Näslund-Koch L, Jensen DB, Wienecke J, Nielsen JB. Muscle disuse caused by botulinum toxin injection leads to increased central gain of the stretch reflex in the rat. *Journal of neurophysiology*. 2017;118(4):1962-9.
171. Memin B. Traitement de la spasticité par la toxine botulique. *Rev Neurol*. 1992;148:212-4.
172. Delwaide PJ. Etude expérimentale de l'hyperréflexie tendineuse en clinique neurologique: Éditions Arscia; 1971.
173. Berardelli A, Day B, Marsden C, Rothwell J. Evidence favouring presynaptic inhibition between antagonist muscle afferents in the human forearm. *The Journal of physiology*. 1987;391(1):71-83.
174. Artieda J, Quesada P, Obeso JA. Reciprocal inhibition between forearm muscles in spastic hemiplegia. *Neurology*. 1991;41(2 Part 1):286-.
175. Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *Journal of the neurological sciences*. 1997;152(2):132-5.
176. Faist M, Mazevet D, Dietz V, Pierrot-Deseilligny E. A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics: Differences in hemiplegics and paraplegics. *Brain*. 1994;117(6):1449-55.
177. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. *Brain*. 2008;132(3):734-48.
178. Rossi-Durand C, Jones KE, Adams S, Bawa P. Comparison of the depression of H-reflexes following previous activation in upper and lower limb muscles in human subjects. *Experimental brain research*. 1999;126(1):117-27.
179. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Canneva S, Colombano F, Traverso E, et al. The effect of age on post-activation depression of the upper limb H-reflex. *European journal of applied physiology*. 2014;114(2):359-64.
180. Konstanzer A, Ceballos-Baumann A, Dressnandt J, Conrad B. Lokale Injektionsbehandlung mit Botulinum-Toxin A bei schwerer Arm-und Beinspastik. *Nervenarzt*. 1993;64(8):517-23.
181. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*. 1995;45(4):712-7.
182. Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Roberto ML, Picciolo G, et al. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. *Neuroreport*. 1997;8(14):3039-44.

## 8.EKLER

### EK-1 Etik Kurul İzni

#### ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 230

9.7/2018

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	İnme Sonrası Spastisitede Spinal Refleksler ve Botulinum A toksin uygulamasının etkileri
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr. Öğr. Üyesi Şule AYDIN TÜRKÖĞLU
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş. Gör. Edip GÖLTEKİN, Prof Dr. Serpil YILDIZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2018/115	Tarih (Date): 07.06.2018
	Dr. Öğr. Üyesi Şule AYDIN TÜRKÖĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Nebil YILDIZ (Başkan)	Nöroloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özgü UZUN (Üye)	Farmakoloji AD	Tıp Fakültesi	Katılmad.
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları AD	Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyostatistik	AİBÜ	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	AİBÜ Diş Hekimliği	
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi	AİBÜ	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGIN (Üye)	Hemşirelik	AİBÜ Bolu Sağlık Yüksek Okulu	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	AİBÜ BESYO	
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

## EK-1 Bilgilendirilmiş Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "İnme Sonrası Spastisitede Spinal Refleksler ve Botulinum A toksin uygulamasının etkileri"dir. Bu araştırmanın amacı daha önceden geçmiş olduğunuz felç sonrası kol ve bacağınızda gelişen spastisite (sürekli kasılı kalma hali)'nin beyinden gelen refleks bastırıcı mekanizmalar nedeniyle ortaya çıktığını ve bu spastisitede normal bacağınızla kasılı bacağınız arasındaki bu refleks mekanizmaların farkını tespit etmeye çalışacağız. Bu işlem invaziv (girişimsel bir işlem) bir işlem değildir. Omurilikteki (spinal kordaki) refleks mekanizmalar ve beyinden omuriliğe inen inisiyatif inhibitör sistemin rolünü anlamayı hedefliyoruz. Bu araştırma nöroloji polikliniği, nörofizyoloji EMG laboratuvarında, sinir ileti incelemeleriniz yapılacak, bu işlem sırasında ayak bileğinize elektrik verilerek kas üzerinden kayıt alınacaktır. Bunun normal çıkması durumunda omurilik refleks sisteminin normal çalışıp çalışmadığının kontrolü açısından diz eklemimizin iç kısmından elektrik verilip yine kas üzerinden kayıt alınacaktır. Sonra diz çukuru ve dizin dış yan kısmından peşe peşe ikili elektrik uyarımı verilerek beyinden inen inhibitör sistem ile refleks yanıtınız yine kas üzerinden kayıtlanacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 30-45 dakika olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 20'dir. Bu çalışma ile ilgili olarak önceden uygulamanız gereken bir sorumluluğunuz yoktur. Kayıtlama sırasında sakın bir şekilde 30-45 dakika kadar gözleriniz açık, konuşmadan yüzüstü yatmanız gerekmektedir. Bu çalışmada elektrik stimülasyonu sırasında ayak bileğinizde ve diz çukurunda ağrılı olmayan ancak çok kısa süreli bir rahatsızlık hissi gelişebilir. Uygulamanın bilinen hiçbir geçici ya da kalıcı riski yoktur. Bu araştırmanın size herhangi bir faydası yoktur ve herhangi bir kazancınız olmayacaktır. Bu spastisitenin daha iyi tanınabilmesi ya da belki ileride tedaviye katkısı bulunabilmesi hedeflenmektedir. Araştırmaya bağlı bir zarar beklenmemektedir ancak söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0374 253 4656 no'lu telefondan Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na ya da Dr. Edip Gültekin'e başvurabilirsiniz.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma giderleri araştırma ekibi tarafından karşılanacaktır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmacı yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Gönüllünün, Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisin**

Adı-Soyadı:

Yakınlığı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tamgiminin,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:



## EK-3 İnme Sonrası Spastisite İzlem Kartı

### İNME SONRASI SPASTİSİTE İZLEM KARTI

Adı soyadı:  
Yaş cins:  
Mesleği:  
Dosya No:  
Tc Kimlik No:  
Hastalık Süresi:  
Kullandığı ilaçlar:

İlk muayene Tarihi:  
İlk muayeneyi yapan:  
Kullandığı El:  
Telefon:

Sistemik Hastalık:

Ailevi özellik:

Klinik Bulgular:

İnme:  İskemik  Hemorajik

İnme hangi damar sulama alanı:

İnme sonrası fizik tedavi aldınız mı?  Evet  Hayır

İnme sonrası ne kadar süre sonra fizik tedavi aldınız?

Spastisite geliştikten sonra fizik tedavi aldınız mı?  Evet  Hayır

Spastisite geliştikten sonra fizik tedavi aldı iseniz fayda gördünüz mü?  Evet  Hayır

Spastisite hangi ekstremitenizde oldu?

Spastisite inme den ne zaman sonra gelişti?

Spastisite başlangıçtan itibaren daha kötüye gidiyor mu?  Evet  Hayır

Spastisite şiddetinde kendiliğinden düzelme ya da değişiklik oluyor mu?  Evet  Hayır

Spastisite gelişen ekstremitenizde gece kasılmaları eşlik ediyor mu?  Evet  Hayır

Spastisite gelişen ekstremitenizde arada bir rahatlama hissediyormusunuz?  Evet  Hayır

Spastisite gelişen ekstremitenizde ağrı eşlik ediyormu?  Evet  Hayır

Spastisite ye yönelik herhangi tedavi aldınız mı?  Evet  Hayır

Spastisite ye yönelik hangi tedavileri aldınız?  Medikal  Cerrahi

Spastisiteye yönelik lioresal ve sırdalut gibi kas gevseticiler kullandınız mı?  Evet  Hayır

Spastisite ye yönelik daha önce botox uygulandı mı?  Evet  Hayır

Spastisiteye yönelik botox uygulandı ise kac seans uygulandı?

Spastisite ye yönelik botox uygulandı ise en son seans ne zaman uygulandı?

## EK-4 Modifiye Rankin Skalası

# Modifiye Rankin Ölçeği (Modified Rankin Scale)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

İnme veya başka bir nörolojik problem nedeniyle hastalarda oluşan dizabilite ve bağımlılık derecesinin ölçümü amacıyla kullanılan, 0-6 puan arasında değerlendirme yapan bir ölçektir.

Seviye Açıklama

- |          |   |
|----------|---|
| <b>0</b> | <input type="checkbox"/> Hiçbir belirti yok   |
| <b>1</b> | <input type="checkbox"/> Semptomlara rağmen belirli bir bozukluk yoktur; olağan aktivite ve görevleri yerine getirebilmektedir.                               |
| <b>2</b> | <input type="checkbox"/> Hafif bozukluk; daha önce yapabildiği aktiviteleri devam ettirememektedir fakat yardım olmadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor. |
| <b>3</b> | <input type="checkbox"/> Orta derecede bozukluk; biraz yardım gerektirir fakat yardım olmadan yapamaz.  |
| <b>4</b> | <input type="checkbox"/> Şiddetli bozukluk; yardım olmadan yürüyemez ve kendi ihtiyaçlarını yardım olmadan yapamaz.   |
| <b>5</b> | <input type="checkbox"/> Çok şiddetli bozukluk; yataklak ve sürekli hemşire bakımına ihtiyaç duyar.   |
| <b>6</b> | <input type="checkbox"/> Ölü* *(Orjinal skalada bu seviye tanımlanmazken çoğu çalışmada 6.seviye ölüm olarak tanımlanmıştır.)                                 |

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC. (1988) Stroke. 1988 May;19(5):604-7

Uytendaele M, Stewart RE, Vroomen PC, De KJ, Luyckx GJ. Stroke. 2005;36:1884-1887

ftronline  
www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Fırat Şahin, 2016

## EK-5 Modifiye Ashwort Skalası

# Modifiye Ashworth Skalası

## Modified Ashworth Scale Of Muscle Spasticity

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- 0** Tonus artışı yok.
- 1** Hareket açıklığının sonunda yakalama ve gevşeme veya minimal bir direnç ile karakterize hafif tonus artışı mevcut.
- 1+** Eklem hareket açıklığının yarıdan azı boyunca, minimal direncin izlendiği hafif kas tonusu artışı mevcut.
- 2** Kas tonusu tüm eklem hareket açıklığı boyunca ve daha fazla artmış, fakat eklemler kolayca hareket ettirilebiliyor.
- 3** Pasif hareketi zorlaştıran belirgin tonus artışı mevcuttur.
- 4** Etkilenen kısımlar fleksiyon ve ekstansiyonda rijittir.

Modifiye Ashworth	Sağ	Sol
Tarih	____/____	____/____
Omuz Kuşağı	_____	_____
Dirsek	_____	_____
El	_____	_____
Kalça Kuşağı	_____	_____
Diz	_____	_____
Ayak- Ayak Bileği	_____	_____

Bohannon RW, Smith MB. (1987) Phys Ther. 1987 Feb;67(2):206-7.

ftronline  
www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Fikri Saitoğlu, 2019