

141850

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi  
Yrd.Doç.Dr. Nilda TURGUT

**ORTA SEREBRAL ARTER TIKANMASINA BAĞLI  
GELİŞEN AKUT İNME VAKALARINDA  
TRANSKRANYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN  
PROGNOSTİK DEĞERİ**

141850

( Uzmanlık Tezi )

**Dr. Kemal BALCI**

EDİRNE - 2004





## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince aktardıkları bilgi, görgü, ve deneyimleri ile yetişmemde çok büyük emeği olan, Anabilim Dalı Başkanımız, çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ufuk UTKU başta olmak üzere, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilda TURGUT, Yrd. Doç. Dr. Yahya ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Talip ASİL ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Nöroloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi, hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez istatistik çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Gamze VAROL'a ve tüm emeği geçenlere teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
BEYİN ARTERLERİ.....	4
İSKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIĞI .....	7
TRANSKRANYAL MANYETİK STİMÜLASYON .....	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	19
BULGULAR .....	27
TARTIŞMA .....	40
SONUÇLAR .....	52
TÜRKÇE ÖZET .....	54
İNGİLİZCE ÖZET .....	56
KAYNAKLAR .....	58
EKLER .....	64

## SİMGE VE KISALTMALAR

ACoA	: Anterior kominikan arter
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BDH	: Beyin damar hastalığı
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
OKA	: Ortak karotis arter
EKA	: Eksternal karotis arter
EMG	: Elektromiyografi
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
IKA	: İnternal karotis arter
IL	: İnterökin
LAT	: latans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MUP	: Motor uyandırılmış potansiyel
NMDA	: N-metil D-aspartat
OSA	: Orta serebral arter
PCoA	: Posteriyor kominikan arter
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
SKA	: Serebral kan akımı
SMİZ	: Santral motor ileti zamanı
TCD	: Transkraniyal Dopler Ultrasonografisi

**TMS** : Transkraniyal manyetik stimölasyon  
**TNF** : Tömör nekroz faktör  
**UE** : Uyarılma eşiği



## GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin damar hastalıkları (BDH) en sık görülen nörolojik hastalık grubunu oluşturmaktadır(1,2). Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır(2). BDH'nin tanı, takip ve sağaltımındaki gelişmeler bu sebeple görülen ölüm oranlarını son yıllarda oldukça azaltmıştır(1). Ancak yaşlı nüfusun her geçen gün tüm dünyada biraz daha artması nedeniyle BDH hala önemini korumaktadır. Tüm BDH'lerinin %85'lik bir oranını iskemik inmeler, bunun da büyük bir kısmını orta serebral arter (OSA) tıkanmasına bağlı inmeler oluşturmaktadır(1,2). Yüksek mortalite ve ağır morbidite nedeni olan iskemik inme sonrası erken dönemde, prognozun nasıl olacağını gösteren çok fazla belirleyici bulunmamaktadır. Oysa inmenin başlangıcında hangi hastaların daha iyi bir fonksiyonel düzelme göstereceğinin bilinmesi tedavi ve rehabilitasyon programının düzenlenmesi açısından oldukça büyük fayda sağlayacaktır. Son yıllarda inme prognozunun erkenden belirlenmesi amacıyla yapılan transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) çalışmaları ilgi odağı olmuştur(3-5).

Heald ve ark.(5), inme sonrası erken dönemde TMS testi ile motor uyandırılmış potansiyel (MUP) kaydedilebilen iskemik inme hastalarında fonksiyonel düzelmenin daha iyi olduğunu, MUP cevabının yokluğunun ise kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Pennisi ve ark.(3), OSA sulama alanında iskemisi olan 15 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, inmenin erken döneminde MUP yanıtının kayıtlanamamasının kötü fonksiyonel düzelme ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca birinci yılın sonunda

motor fonksiyonda düzelme ile MUP yanıtının elde edilebilirliği arasında paralellik saptamışlardır.

Traversa ve ark.(6), ilk kez inme geçiren 20 hastayı dört ay boyunca izledikleri çalışmalarında, TMS testiyle elde edilen MUP değerlerinde düzelmenin, klinik düzelmenin önünde seyrettiğini ifade etmişlerdir. Inme sonrası erken dönemde MUP yanıtlarının elde edilebilir olmasının kortikal motor nöronların daha iyi senkronize olmalarından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Vang ve ark.(7), OSA sulama alanında gelişen iskemiye bağlı akut inmeli 38 hasta ile yapmış oldukları çalışmalarında klinik ve elektrofizyolojik düzelmenin ilişkisini vurgulamışlar ve TMS testinin akut iskemik inme sonrası iyi bir prognostik belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir.

TMS testinin inme sonrası prognozu gösterme açısından oldukça kullanışlı olduğunu ifade eden çalışmalar çoğunlukta olmakla beraber bunun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur(8,9). Araç ve ark.(8), 19'u iskemik, sekizi hemorajik olmak üzere toplam 27 hastayı altı ay süreyle izledikleri TMS çalışmalarında, üçüncü ve altıncı ayda yaptıkları tetkiklerde, başlangıçta MUP yanıtı elde edebildikleri ve edemedikleri hasta gruplarının fonksiyonel motor düzelmelerinde herhangi bir farklılık olmadığını ifade etmişlerdir. Ancak bu çalışmaların hemorajik, iskemik, supratentoryal, infratentoryal lezyonlu hastaları birarada içermesi nedeniyle homojen olmadığı düşünülmektedir(3).

Bizim çalışmamıza sadece OSA sulama alanında iskemiye bağlı gelişmiş inme hastaları dahil edilerek, homojen bir hasta grubunda TMS testinin prognostik değerinin araştırılması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

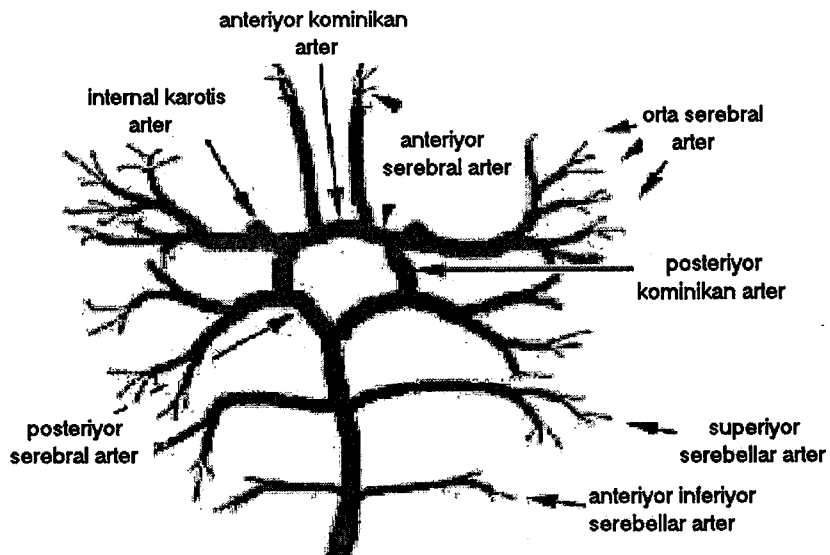
Erişkin nörolojik hastalıkları içerisinde BDH görülme sıklığı ve önemi açısından ilk sırada yer almaktadır. Artan yaşla birlikte inme prevalansı ve insidansında artış olmaktadır. İnsidans 40 yaş için %0.5 iken yetmiş yaş için %7' ye yükselmektedir(1,2). Hastanelere başvuran nöroloji hastalarının en az %50'si BDH olanlardır(1). BDH, ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı ve kanserden sonra dünyada üçüncü sırada yer almaktadır(2). Tüm BDH'larının yaklaşık üçte biri ölümcüldür. Buna rağmen, BDH'nın tanı ve sağaltımındaki gelişmeler bu hastalıktan etkilenen birçok hastanın yaşam sürelerinin uzatılmasını sağlamıştır(1).

“Beyin damar hastalığı” veya “ inme” terimi beyin kan damarlarındaki patolojik sürecin sonucu ortaya çıkan beyin anormalliklerini ifade etmek için kullanılmaktadır. Patolojik süreç olarak damar lümeninin trombus veya emboli ile tıkanması, damarın yırtılması, damar duvarındaki herhangi bir lezyon veya geçirgenlik artışı ve viskozite artışı gibi kan yapısındaki değişiklikler sayılabilir(1). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; inme, 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, serebral işlevin hızlı gelişen fokal bozukluğudur(10). Beyin damar hastalıkları başlıca tıkaçıcı ( %85 ) ve kanayıcı ( %15 ) olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmektedir(11).



## BEYİN ARTERLERİ

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığıyla beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını internal karotis arterin (İKA) dalları, infratentoryal bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryal yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını ise vertebral arterler ve dalları sağlar(1,2,12). Supratentoryal bölgeyi besleyen İKA, ortak karotis arterin (OKA) dalıdır. OKA solda doğrudan arkus aortadan çıkar. Sağ OKA ise arteria anonima' nın dalıdır. OKA dördüncü servikal vertebra düzeyinde ve tiroid kıkırdağın üst sınırında İKA ve eksternal karotis arter (EKA) dallarına ayrılır. İKA servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. Vertebral arterler arteria subklavia' dan dallanırlar. Sağ arteria subklavia brakiosefalik trunkustan, sol arteria subklavia ise doğrudan arkus aortadan çıkar. Posteromediyalde yükselerek 6. servikal vertebranın transvers prosesinin foramenine girerler. Üst 6 servikal vertebranın transvers proseslerinin foramenlerinden yukarı doğru yükselerek foramen magnum içerisinden geçerler. Medullanın ventral yüzeyi üzerinde ilerler ve ponsun alt kısmında baziler arteri oluşturmak üzere birleşirler(2,12). Bu iki arter sistemi beyin tabanında Willis poligonunu (Şekil 1) oluşturur.



Şekil 1. Willis poligonu (2)

Poligonun ön kısmı, İKA'lerden çıkan ve anterior kominikan arterle (AcoA) birleşen iki anterior serebral arterden oluşur. Arka kısmı ise baziler arterin son dalları olan iki posterior serebral arteri kapsar. Posterior serebral arterler her iki tarafta posterior kominikan arterlerle (PCoA) İKA'e bağlanır. Willis poligonu optik kiyazma, infundibulum, tuber sineriyum ve mamiller cisimleri besler(1,12).

### **İKA ve Dalları**

İKA boyunda mandibula açısı hizasında OKA'den ayrılır. Petroz temporal kemikteki karotis kanalı vasıtasıyla kranyal kaviteye girer ve sırasıyla aşağıdaki dalları verir(1,2):

- 1- Karotikotimpanik arter
- 2- Kavernöz arterler
- 3- Hipofizyal arter
- 4- Semilunar arterler
- 5- Anterior meningeal arterler
- 6- Oftalmik arter
- 7- Anterior koroidal arter
- 8- PCoA; İKA'in son kısmından çıkar ve posterior serebral arter ile anastamoz yapar.
- 9- Anterior serebral arter; her iki anterior serebral arterler ACoA vasıtasıyla birbirine bağlanır.
- 10- OSA ve dalları  
lentikülostriat arterler  
kortikal dalları: orbitofrontal, frontal, pre-rolandik, post-rolandik, anterior pariyetal, posterior pariyetal dallar, angüler dal, anterior, middle ve posterior temporal dallar

### **Vertebral Arterin Dalları**

- 1- Spinal dallar
- 2- Musküler dallar
- 3- Meningeal dallar
- 4- Anterior spinal arter
- 5- Posterior inferior serebellar arter

## **Baziler Arter ve Dalları**

Ponsun alt kısmında iki vertebral arterin birleşmesi ile oluşur. Ponsun mediyal yarısından yukarı çıkar ve ponsun üst kısmında iki posterior serebral arter dalına ayrılarak sonlanır(1,2,12).

- 1- Pontin dallar
- 2- İnternal oditör arter
- 3- Anterior inferior serebellar arter
- 4- Superiyor serebellar arter
- 5- Posterior serebral arter

## **Orta Serebral Arter**

OSA, İKA'in kafa içerisinde devamı gibidir. OSA insulanın yüzeyine ulaşmak üzere, frontal ve temporal lob arasında lateral fissürde ilerler. OSA ana gövdesinden sayıları 6 ila 12 arasında değişen lentikülositriat arterler çıkar. OSA iki ya da üç dala ayrılır. Üst dalı ( superiyor divizyon ) orbitofrontal, prefrontal, prerolandik, rolandik, anterior ve posterior pariyetal dallarını verir. Alt dal ( inferior divizyon ) anguler, temporo-okspital, arka, orta, ön temporal ve temporopolar dallarını verir. OSA bu dallanmaları vasıtasıyla aşağıdaki beyin yapılarının kanlanması sağlar(1,2,12):

- 1- Frontal lobun lateral ve inferior bölümlerinin korteksini ve beyaz maddesini, 4 ve 6 nolu motor alanları, lateral bakışın kontraversif merkezlerini, dominant hemisferde konuşmanın motor merkezi olan Broka alanını
- 2- Pariyetal lobun korteksini ve beyaz maddesini, duysal korteksi, marjinal ve supramarjinal konvolüsyonları
- 3- Temporal lob ve insulanın superiyor kısımlarını, konuşmanın duysal merkezi olan Wernicke alanını
- 4- OSA'in penetran dalları putameni, kaudat nükleusun başını ve gövdesinin bir kısmını, globus pallidusun dış kısmını, internal kapsülün posterior bacağı ve korona radiatayı besler.

OSA tarafından kanlandırılan total beyin alanı, ön ve arka serebral arterlerin kanlandığı toplam alandan daha geniştir(1,2,13).

## ISKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIĞI

Son otuz yıl içerisinde inme insidansının ve mortalitesinin azalmış olmasına rağmen, her geçen gün yaşlı nüfusun artışı ile birlikte bu eğilim tersine dönmektedir. Beyin, metabolik ihtiyacı yüksek bir organdır. İnsan beyni metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glukozdan elde eder. İşlevini sürdürebilmesi için beyin, yeterli oksijen ve glukoz içeren kesintisiz kan akımına muhtaçtır. Beyin kan akımı ve buna bağlı olarak metabolizması bozulduğunda işlevlerinin yanısıra yapısal bütünlüğü de bozulur. Kan akımının beynin belli bir bölgesinde hücre yaşamı için gerekli kritik seviyenin altına düşmesini takiben bu alanda iskemik lezyon gelişir. Herhangi bir arterin emboli veya trombus ile tıkanması fokal iskemik hasarlanmanın temel nedenidir(1,13). Fokal serebral iskemide kollateral kan akımı yeterli değilse normal vücut ısısında dört ile sekiz dakika içerisinde geridönüşümsüz nöronal hasar oluşmaktadır. Arteriyel oklüzyonun beyin dokusu üzerine etkisi tıkanıklık gelişen damarın lokalizasyonuna, kollaterallerinin ve anastomozlarının durumuna bağlı olarak değişmektedir. Eğer tıkanıklık Willis poligonunun proksimalinde gelişirse ön ve arka kominikan arterler infarkt oluşumunu önlemek için yeterli kan akımı sağlayabilir(2,13). İKA'in servikal bölgede tıkanıklığı durumunda EKA'den oftalmik arter vasıtası ile veya daha küçük eksternal-internal bağlantılarla geriye doğru akım oluşabilir. Vertebral arterin blokajı sonucu derin servikal, tiroservikal, oksipital arterler yoluyla veya diğer vertebral arterden geriye doğru akımla iskemi oluşumu önlenabilir. Eğer oklüzyon serebellar arterlerin kök kısmında veya Willis halkasından sonra serebral arterlerin kök kısmında oluşursa meningeal interarteriyel anastomozlar iskemik hasarlanmayı minimal tutmak için yeterli kan sağlamaya çalışırlar. İlgili arter dalları arasında aynı zamanda kapiller anastomozlar da mevcuttur. Tıkanmanın hızı iskeminin gelişimi açısından önemlidir. Damarların uzun bir sürede tıkanması kollaterallerin açılması için zaman sağlayabilir. Kan basıncı da iskeminin gelişimini etkiler, hipotansiyon anastomozların etkisiz kalmasına neden olarak iskemi gelişimini kolaylaştırabilir. Hipoksi, hiperkapni, artmış kan viskozitesi ve ozmolaritesi, hiperglisemi iskemi gelişimi üzerine olumsuz etkilidir(1,2,13). Birçok faktör iskemik inme gelişim riskini artırmaktadır. Bunların en önemlileri hipertansiyon, kalp hastalığı, diabetes

mellitus, anormal serum lipid düzeyleri, hipotroidizm, yüksek serum homosistein düzeyi, sigara ve alkol kullanımınıdır(1,2,13). Bunun yanısıra hiperürisemi, obezite, yaş, egzersiz yoksunluğu da iskemik inme gelişimi için risk faktörleridir(2).

### **İskemik Beyin Damar Hastalığı Nedenleri**

- 1- Aterosklerotik tromboz
- 2- Embolizm: mekanik protez kapak, atriyal fibrilasyon, mitral darlık, hasta sinüs sendromu, myokard infarktüsü, dilate kardiyomyopati, akinetik sol ventrikül segmenti, atriyal miksom, enfektif endokardit, mitral kapak prolapsusu, sol atriyal turbulans, atriyal septal anevrizma, patent foramen ovale, konjestif kalp yetmezliği
- 3- Arterit : meningovasküler sifiliz, piyojen ve tüberküloz menenjitte sekonder arterit, tifüs, sıtma, mukormikoz, konnektif doku hastalıkları ( poliarteritis nodosa, lupus eritematozis ), nekrotizan arterit, Wegener arterit, Temporal arterit, Takayasu hastalığı
- 4- Serebral tromboflebit: yüz, kulak, paranasal sinüs enfeksiyonlarına sekonder, menenjit ve subdural ampiyem
- 5- Hematolojik bozukluklar: polisitemi, orak hücre hastalığı, trombotik trombositopenik purpura, trombositoz, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, faktör V Leiden bulunması
- 6- Travma; karotis ve baziler arterin diseksiyonu
- 7- Kalıcı hasara neden olan migren
- 8- Tentoriyum, foramen magnum ve subfalsiyal herniasyon
- 9- Çalma sendromları ( subklaviyan steal sendromu ), intrakraniyal arterlerin dönüş yapması
- 10- Diğer sebepler: fibromusküler displazi, kapalı kafa travması, oral kontraseptifler, distal embolizasyonlu OSA anevrizması(1,2,13).

## İskemik İnfarktın Fizyopatolojisi

İskemiye takiben en erken ortaya çıkan değişiklikler, mikroglia ve astrositler tarafından interleokinler ( IL-1,IL-2,IL-6 ) ve tümör nekroz faktör alfa ( TNF- $\alpha$  ) gibi proinflamatuvar ajanların üretimidir(2). Bu sitokinler mikrodamarların yüzey endotelindeki ve lökositlerin üzerindeki reseptör bölgelerini aktive ederler. Lökositler selektin olarak adlandırılan adezyon molekülleri ile endotel yüzeyine bağlanır ve damar duvarını geçecekleri yere kadar endotel üzerinde yuvarlanırlar. Endotel yüzeyindeki intersellüler adezyon moleküllerine ( ICAM 1 ve ICAM 2 ) bağlanan lökositler üzerlerinde CD18 adezyon molekülü bulundurlar. Ardından lökositler endotel hücrelerinin arasından damar dışına çıkar, kan akımını terkederek parankime girerler. Parankime giren lökositler daha küçük arterioller tıkararak etkilenmiş alanda daha fazla iskemi gelişimine neden olur. Buna ek olarak sitokinler protein C, protein S ve antitrombin III gibi dolaşımdaki antikoagülanlara bağlanarak ve doku plazminojen aktivatör salınımını engelleyerek serebral infarkt gelişimine katkıda bulunurlar(2,13).

Serebral infarkt gelişimi temel olarak iki patofizyolojik mekanizma üzerinden yürümektedir. Birincisi; vasküler oklüzyona sekonder olarak glukoz ve oksijen desteğinin kesilmesi, ikincisi; hücrel metabolizma değişikliklerine ve hücre membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak enerji üretiminin sekteye uğramasıdır. Arteriyel tıkanıklık oluştuğunda ilk olarak hemoglobin düzeyinin düşmesine bağlı venöz kanın renginde koyulaşma meydana gelir. Kanın viskozitesi ve akıma olan direnci artar. Böylece doku soluklaşır, arterler ve arterioller incilir. İskemik beyin hasarı serebral kan akımının (SKA) orta derecede düştüğü ve ağır derecede düştüğü bölgelerde farklı gelişmektedir(2,13,14).

İnfarkt alanının sınırları hiperemiktir. İskemik penumbra olarak bilinen bu hiperemik alan, ağır iskemik merkezi çevreleyen ve meningeal kollateral dolaşımın sağladığı serebral kan akımı nedeniyle akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir. Marjinal kan desteği olan nöronları ve glial hücreleri içerir. Bu alanda ya parankimal hasar yoktur ya da minimaldir. Penumbra alanındaki nöronlar elektriksel olarak sessiz olmakla beraber yapısal bütünlükleri korunmuştur. İskemik alanın merkezinde, kan akımının olmaması nedeniyle ağır enerji yoksunluğu ve hızlı nekrotik hücre ölümü görülmektedir. Kan akımının daha az düştüğü penumbra alanında ise hücreler daha

uzun süre hayatiyetini sürdürebilmektedir. Tekrar perfüzyonun sağlanamadığı durumda penumbra bölgesi de glia ve nöronların pannekrozu ile karakterize olan infarkta dönüşmektedir(13). İskeminin etkisi iskeminin yerine ve süresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Eğer iskeminin süresi uzarsa gelişen hücre yıkımı ve endotel hasarı yeniden kanlanmanın normal olmasını engeller. Serebral kan akımının (SKA) kritik düzeyi 23 ml/100gr/dk. olarak bulunmuştur. Kısa süre içerisinde normal SKA düzeyi olan 55 ml/100g/dk. seviyesi tekrar sağlanabilirse fonksiyonel kayıplar geri dönüşümlüdür(1). Fonksiyonu bozan ancak geri dönüşümlü doku hasarına yolaçan hipoperfüzyon 12-23 ml/100 gr/dk serebral kan akımı düzeylerinde gelişir. Serebral kan akımının 10-12 ml/100 gr/dk.nın altına düşmesi süreden bağımsız olarak infarkt gelişimine yolaçar. Bu seviyedeki kan akımında elektroensefalografi yavaşlar, daha düşük düzeylerde ise izoelektrik bir şekil alır. Altı-sekiz ml/100 gr/dk SKA düzeylerinde belirgin ekstrasellüler potasyum artışı, adenozintrifosfat ( ATP ) üretiminde yetersizlik, intrasellüler kalsiyum ve hücre sel asidozda artış ortaya çıkar(1,2). Serbest yağ asitleri aktive olur ve nöronal membranların fosfolipidlerini tahrip ederler. Prostoglandinler, lökotrienler ve serbest radikaller birikerek intrasellüler proteinleri ve enzimleri denatüre ederler. Nekrotik doku artmış intrasellüler ve intersellüler sıvı muhtevasına bağlı olarak hızla şişer. Sınır perfüzyon bölgesinde potasyum düzeyi yükselirken ATP ve kreatin fosfat seviyeleri azalır. Bu bölgedeki biyokimyasal değişiklikler eğer dolaşım tekrar sağlanırsa geri dönebilir. Kalsiyum iyon dengesi ve serbest yağ asidi birikimi tamamen düzelebilir(13).

İskemik hücreler tarafından salgılanan glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin nöronlar üzerine toksik etkisi olabileceği ilk olarak 1969 yılında ileri sürülmüştür(13). Krebs siklusunun glikolitik ara ürünleri olan bu nörotransmitterler Non-N-metil-D-aspartat ( NMDA ) ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine sodyum, klor ve su girişine ve hücrenin şişmesine neden olurlar. Aktivasyonun daha uzun sürmesi durumunda hücre içine kalsiyum girer. İskemi ile nöron içerisinde kalsiyum miktarında hızlı bir artış olurken, ekstrasellüler aralıkta ise kalsiyum düzeylerinde düşme gözlenir. Hücre içi kalsiyum artışının sebepleri NMDA reseptör iyon kanalları ile voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından kalsiyum girişi ve hücre içi depolardan kalsiyum salınmasıdır. NMDA reseptörlerinin uzun süreli uyarımı sonucunda hücre içine giren kalsiyum gecikmiş hücre ölümüne, fosfolipaz A2 ve kalpain gibi kalsiyuma bağımlı



enzimlerin aktivasyonu serbest radikal oluşumuna neden olur. Hücre içinde artan kalsiyum mitokondrinin yükünü artırarak zaten bozuk olan enerji üretimini daha da güçleştirir ve serbest radikal oluşumunu hızlandırır(2,13).

Hücre içi kalsiyum düzeylerindeki artış nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna, bu da nitrik oksit düzeyinin yükselmesine ve proteazların, lipazların aktivasyonuna neden olur. Nitrik oksit, L-arjiniinden sentezlenen, memeli dokularında yaygın bulunan inorganik gaz yapısında bir mediatördür. Kan basıncı, damar tonusu, damar geçirgenliği ve nörotransmisyon gibi fizyolojik fonksiyonlarda düzenleyici rolü vardır. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde aracılık eder. Geçici ve az miktarda nitrik oksit salınımının hücre haberleşmesinde rolü olmasına rağmen, yüksek miktarlardaki nitrik oksit mitokondriyal solunumu inhibe, glikolizi deprese ederek ve intrasellüler glutatyon seviyesini azaltarak sitotoksositeye yolaçar. Nitrik oksit ribonükleotid redüktaz aktivitesini azaltarak deoksiribonükleik asit sentezini inhibe eder. Nitrik oksitin süperoksit anyonu ile birleşerek peroksinitrit ( ONOO-) oluşturması nitrik oksite bağlı hücre ölümünün ana mekanizması olarak bilinmektedir(1,2,13).

İskemide oksijen yetersizliği nedeniyle iç mitokondrial membran elektron transfer zinciri aşırı indirgenmiş hale gelir. Artan enerji ihtiyacı nedeniyle mitokondride solunum ihtiyacı artar ve hızla serbest radikaller oluşur. Süperoksit radikali en çabuk ve kolay oluşan radikaldir. Aktivitesinin düşük olmasına rağmen diğer radikalleri oluşturduğu için önemlidir. Oluşumu için ortamda demir veya bakır gibi geçiş metallerinin varlığına ihtiyaç duyan hidroksil radikali ise en tehlikeli radikaldir ve iskemi sırasında artan kalsiyum mitokondriden hidroksil radikali oluşumunu sağlamaktadır. Serbest radikal üretimindeki artış ve detoksifikasyon mekanizmalarının yetersizliği hücrenin dış membranının peroksidasyonuna ve yıkımına neden olur. Endojen serbest radikal tutucu enzimler ve okside glutatyon iskemi sırasında azalır. Artmış serbest radikal düzeyi kan-beyin bariyerinin bozulması yoluyla vazojenik ödem oluşumuna ve iskemik bölgeye inflamatuvar hücre girişine yol açar. Serebral iskemide sitotoksik ve vazojenik ödem beraber gözlenir(13). İskemiye izleyerek hücrelerin besin ve oksijen desteğinin bozulması ile önce hızla sitotoksik ödem gelişir(1,13). Sitotoksik ödem serebral hücrelerde Na/K ATPaz aktivitesinin bozukluğuna bağlıdır. İskemik dokunun yeniden pefüzyonu ile serebral damar yatağının hidrostatik basıncı artar ve ortama gelen oksijen serbest radikal



üretimini aşırı derecede artmasına neden olur. Bunun sonucunda da vazojenik ödem gelişir. Ayrıca serebral dokuda anaerobik mekanizmanın sonucu olarak laktik asidoz meydana gelir. Beyin ödemi asidozun derecesi ile orantılıdır(2,13).

İskemik hücre zedelenmesinin üç ayrı şekilde hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir.;

- 1- Eksitotoksik şişme, ozmotik parçalanma ve nekroz
- 2- Apoptoz; nükleer büzülme, kromatin öbeklenmesi, nükleer segmentasyon ve apoptotik cisimcik oluşumu ile seyreder. Kaspaz adı verilen proteolitik enzimler apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar.
- 3- Apoptoz ve nekroz kombinasyonu

### **Orta Serebral Arter Tıkanmasının Klinik Özellikleri**

OSA tıkanıklığının en sık nedenleri kalpten, aortadan ve ipsilateral İKA'den olan embolilerdir. OSA 'in aterotrombotik birikimleri ekstrakranyal serebral damarlardan daha az sıklıktadır. Karotis sisteminin en büyük arteri olan OSA kökten tıkanabileceği gibi, derin penetran arterleri (lentikülostriat arterler), kortikal dalları veya uç (meduller) dalları tıkanabilir. OSA'in kök kısmından tıkanması durumunda yüzeysel kortikal dallara olduğu kadar derin penetran dallara da kan akımı engellenir. Ayrıca OSA'in silvian sulkusta her iki dalı ayrı ayrı da tıkanabilir. Kök kısmından tıkanması halinde yüz, kol ve bacağı içine alan kontralateral hemipleji, hemianestezi, santral tipte fasyal paralizi, başın ve gözlerin lezyon tarafına deviyeye olması ile birlikte olan homonim hemianopsi gözlenir. Ayrıca sol OSA tıkanması durumunda afazi, sağ OSA tıkanmasında ise anozognozi, steroanestezi, agrafestezi, pozisyon duyusu, iki nokta ayırımı, taktil lokalizasyon duyularında bozulma ve amorfosintezis gözlenir. OSA dal tıkanıklıklarında ise bu bulgulardan yalnızca bir kısmı saptanabilir.. OSA'e giren bir trombus sıklıkla üst veya alt dallarından birisinin tıkanmasına neden olmaktadır. OSA'in bir trombusla kökten tıkanıklığı OSA tıkanıklıklarının sadece %2-5 kadarını oluşturur(1,2).

Üst dal bölgesinin major infarktları kontralateral yüz, kol ve daha az olarak ta bacakta ağır sensorimotor defisite yolaçar. Bacağın kol ve yüze göre daha az etkilenmesi dışında OSA'in kökten tıkanmasına benzer bir klinik oluşturur. Ancak bilinç kaybı oluşturmaz. Sol taraf lezyonlarında daha sonra motor (Broca) afaziye dönüşen bir

global afazi gözlenebilir. Lateral lentikülostriat arter tıkanması da motor ağırlıklı olup, yüzü ve tüm ekstremiteleri eşit tutan sensorimotor hemipareziye neden olur.

Rolandik dalın tıkanması minimal disfazi, ağır dizartri bulguları ile birlikte sensorimotor pareziye neden olur. Kortikal-subkortikal dal tıkanması brakiyal monopledi gelişimine yolaçabilir. Üst divizyonun çıkan pariyetal veya diğer posterior dallarının tıkanması yalnızca konduksiyon afazisi ve iki taraflı ideomotor apraksi ile kliniğe yansıyabilir.

OSA'in alt dalının tıkanması üst dala kıyasla daha nadirdir ve sıklıkla kardiyak emboli sonucu gözlenir. Superiyor quadrantanopsi veya hemianopsiye neden olur. Ayrıca sol taraf lezyonlarında Wernicke afazisi, sağ taraf lezyonlarında sol görme alanında ihmal gözlenebilir. Seyrek olarak temporal lob hasarına bağlı, özellikle de dominant hemisfer lezyonlarında ajite konfüzyonel durum ortaya çıkabilir. Kapsuler, bazal gangliyonik, kortikal veya subkortikal lezyonların klinik etkilerinde, hemiplejinin ve duysal defisit derecesi açısından hafif farklılıklar vardır. Posterior kapsuler lezyonlarda homonim hemianopi gözlenebilir. İnsüler perisilviyan bölgeyi tutan iki yanlı serebral enfarktler kliniğe fasio-glosso-faringo-mastikatör dipleji olarak yansıyabilir(1,2,13).

### **Orta Serebral Arter Sulama Alanında Gelişen İskeminin Prognozu**

OSA gibi büyük damar tıkanmalarını takiben gelişen iskemik inmede prognoz kötüdür. İskemik inmelere bağlı ölüm oranının %25-30 civarında olduğu bilinmektedir. OSA tıkanmasına bağlı başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu olan hastalarda bu oran daha da yüksektir(2,13). En yüksek mortalite inmeden sonraki ilk 30 gün içerisinde. OSA'in kök kısmından tıkanmasına bağlı inme gelişen ve yaşayan hastaların morbiditesi de oldukça kötüdür(13). İnme sonrası mortalitenin en sık nedenini kardiyopulmoner komplikasyonlar oluşturur. Ölenlerin yarısında da neden infarkt ödemeğine bağlı kitle etkisidir. Kitle etkisine (serebral herniasyon) bağlı ölüm diğer nedenlere göre daha erken dönemde ortaya çıkar(13). OSA sulama alanında geniş infarktler, iskemik dokunun ödemlenmesi, takibinde santral yapıların basıya uğraması ve tentoryal herniasyon ile günler içerisinde hastanın kaybedilmesiyle neticelenen ağır bir gidişe neden olabilir(1). İnmenin erken döneminde klinik ve rutinde kullanılan beyin bilgisayarlı tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile inmenin prognozu hakkında fikir sahibi

olmak mümkün değildir(3). Oysa prognozun bilinmesi tedavinin planlanması ve rehabilitasyon programının belirlenmesi açısından klinisyene oldukça fayda sağlayacaktır(15). Erken dönemde inmenin prognozunu belirlemek için henüz kesin klinik ve laboratuvar veriler yoktur(1). Klinik değerlendirme nörolojik skalalara, paretik kasın gücüne dayanılarak yapılmakta ve özellikle dört haftalık süredeki düzelme izlenmektedir. Diğer paraklinik metodların yanısıra iskemik inme sonrası prognoz ve motor düzelmenin tahmininde transkranyal elektrik ve TMS'nun kullanılabileceği değişik çalışmalarda bildirilmiştir(3-7,16-19). TMS tekniğinde, hızla oluşturulan manyetik alan kullanımı ile intrakranyal elektrik akımı oluşturulur. Böylece sinir membranları depolarizasyonu ile aksiyon potansiyeli oluşur. Piramidal yollar vasıtası ile trans-sinaptik olarak erken motor cevaplar ortaya çıkar. Manyetik stimülasyon ile motor korteksin durumu hakkında fikir sahibi olmanın, hastanın düzelme derecesinin ve prognozunun tahmini için faydalı bilgiler sağladığı birçok çalışmada bildirilmiştir(3,4,7,20). Eğer ilk günlerde manyetik stimülasyon ile motor uyandırılmış potansiyel cevabı alınamazsa beklenen fonksiyonel düzelmenin düşük olacağı ifade edilmektedir(3,5,6,7).

## **TRANSKRANYAL MANYETİK STİMÜLASYON**

Manyetik alan kavramı ilk olarak 1831 yılında Faraday tarafından ortaya konmuştur. Fritsch ve Hitzig 1870'de, Ferrier 1873'de motor korteksin yüzeyinden elektriksel olarak aktive edilebildiğini ve bu uyarının inen motor lifler boyunca yayıldığını ifade etmişlerdir(16,21). Manyetik stimülasyonun sinir sistemine uygulanması 19. yüzyılın sonlarına doğru (1896) d'Arsonval tarafından gerçekleştirilmiştir(16,21). Bu yöntemin beyin lezyonlarında motor korteksin işlevsel haritalanması çalışmaları için kullanılabilecek bir seçenek olduğu Panfield ve Boldrey tarafından 1937'de ortaya konmuştur (16). Manyetik stimülasyonun modern anlamda kullanımı ise Bickford ve Fremming tarafından 1965 yılında pulse manyetik alanın insan ve hayvan iskelet kasında seyirme oluşturduğunu gözlemlenmelerinden sonra gündeme gelmiştir. 1975'de hız duyarlı sinir stimülasyonu üzerine yapılan çalışmalardan sonra manyetik stimülasyon klinik kullanıma girmiştir(16). 1985 yılında insan beyninin manyetik alan oluşturularak uyarılabileceği ileri sürülmüş ve Barker tarafından elektromanyetik indüksiyon esasına dayanan ilk kortikal manyetik uyarı cihazı geliştirilmiştir(16,21).

Barker'ın ilk ticari amaçlı manyetik stimülatörü üretmesinden günümüze değin dünyada binlerce hastaya herhangi bir yanetkiye neden olmadan manyetik stimülasyon uygulanmıştır. Aynı hastaya yüzlerce kez stimülasyon verilmesinin dahi herhangi bir komplikasyona yol açmadığı gözlenmiştir. Manyetik stimülasyonun öncesinde ve belli bir süre sonrasında yapılan psikomotor testlerle kognitif yetersizliğe neden olmadığı tespit edilmiştir. Günümüzde mevcut olan manyetik stimülatörlerle kalp kasının uyarılması mümkün değildir. Kalp kası üzerine etkili olması için günümüzde mevcut stimülatörlerin üretebildiğinin dört katı uyarı şiddeti gereklidir. Bu nedenle TMS çalışmaları kardiyak açıdan da risk taşımamaktadır. Ancak yine de direkt prekordium üzerinden stimülus verilmesinden kaçınmak gerekmektedir. Eski cihazların erken çocukluk döneminde işitme kaybına neden oldukları bildirilmiştir(16,21). Fakat yeni cihazlarda bu yan etkiler de görülmemektedir. Böylece manyetik stimülasyon günümüzde sinir sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan en güvenli ve ağrısız yöntemlerden birisi olarak kabul görmektedir(3,4,18,20). Yine de nöbeti uyarabileceğinden dolayı epileptik hastalarda, beyin cerrahi girişimleri ile klips yerleştirilen ve kalp pili bulunan hastalarda uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir(16,21). Bu teknik, motor korteks ve kortikospinal yolların işlevsel bütünlüğü ile iletim özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır(16,21-29).

### **Beyin Korteksinin Motor Alanları ve Kortikospinal Yollar**

Primer motor alan, Broadmann'ın dördüncü alanıdır ve frontal lobun presantral girusunda yer almaktadır. Larinks ve dil bu alanın en aşağı kısmında bulunur alır ve yukarıya doğru sırayla yüz, başparmak, el, önkol, göğüs, karın, uyluk, baldır, ayak, perineum kasları temsil edilir. Dördüncü alanın hemen rostralinde premotor korteks bulunur. Broadmann'ın 6 ve 8. alanlarından meydana gelir. Parasentral löbulde orta sagittal kesitlerde suplemanter motor alan bulunur. Diğer bir motor alan postsentral kortekstedir ve Boadmann'ın 3,1,2 nolu alanlarından oluşur. Presentral ve postsentral girusların en ön kısmında ise sekonder motor alan yer alır. İskelet kas aktivitesi, en yüksek santral sinir sistemi yapılarının spinal kordun alfa ve gama motor nöronları ile kranyal sinir motor çekirdekleri üzerine etkisi sonucu oluşur. Kortikospinal yol liflerinin 1/3'ü primer motor korteksten (dördüncü alan), 1/3'ü altıncı alandan ve 1/3'ü de

Broadmann'ın 3,1,2 nolu alanlarından başlar. Kortikospinal lifler internal kapsülün arka bacağından ve krus serebrinin ortasından geçer. Ponsun alt kısmında demetlere ayrılır ve medulla oblangatada tekrar tek bir demet haline gelerek piramidi oluşturur. Medulla oblangatanın alt kısmında büyük bir kısmı (%90) çaprazlaşarak lateral kortikospinal yolu oluşturur ve lamina 4' den lamine 7'ye kadar lateral kordun bütün seviyelerinde sinaps yapar. Çaprazlaşmayan lifler (% 10) ise ventral kortikospinal yolu oluşturur ve bir kısmı medulla spinalis segmentlerinde çapraz yapar(1,2,12).

TMS, tek motor ünite çalışmalarında, motor korteksin haritalanmasında, kortikal eksitabilitenin motor sınırının belirlenmesinde, intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon çalışmalarında, duysal çalışmalarda, motor ve kognitif performans çalışmalarında olduğu gibi iskemik beyin damar hastalığı, multiple skleroz ve motor nöron hastalığı gibi birçok nörolojik hastalığın tanı ve takibinde kullanılmaktadır(14,16,19,21,22,30,33). Bu uygulamaların bir kombinasyonu olarak eksitabilite değişikliği ve inme sonrası plastisite çalışmaları günümüzde popülerite kazanmıştır(14,16,21,22,31). Bir manyetik stimülatör iki farklı parçadan oluşur;

1-) 5000 A. veya üzerinde akım üreten yüksek akım jeneratörü

2-) Bir milisaniye süreyle bir tesla veya üzerinde güçte manyetik alan üreten uyarıcı bobin(16,21).

Jeneratör, kapasitör yükleme boşaltma sistemi ve birlikte kontrol ve emniyet elektronikleri içerir. Katlanmış plastik kılıflar içerisine yerleştirilmiş olan uyarıcı bobin, bir ya da daha fazla sayıda sıkıca sarılmış ve iyi yalıtılmış bakır bobinler ile ısı sensörü ve emniyet şalteri gibi diğer elektronik devre elemanlarını içerir. Ana kısım ve uyarıcı bobin bükülebilir yüksek güç kablosu ile birbirine bağlanır.

Manyetik uyarıcılar, bir ya da daha fazla sayıda enerji depo kapasitörlerini yükleyerek ve uyarı gerektiğinde de bu depolanmış enerjiyi kapasitörden uyarıcı bobine göndererek işlev görürler. Manyetik alan, elektrik akımının tel bobin boyunca geçişi ile meydana gelir(16,21,26,27). Stimülasyon için gerekli enerji sarmal kapasitörün 4kV'a kadar şarjı ile elde edilir. Deşarj edildiğinde ise 5000 amper değerinde akım bakır koilin içerisinden geçerek açık ve keskin bir manyetik alan oluşturur. Genellikle 500 joule enerji, enerji depolayan kapasitörden yaklaşık 100 msnlik sürede uyarıcı bobine nakledilir. Koilin merkezinde maksimum akım elde edilir. Kelebek şeklinde ve yuvarlak



şekilli olmak üzere iki çeşit uyarıcı koil vardır. Kelebek veya “ 8” harfi şeklindeki koiller daha fokal ancak daha zayıf bir manyetik alan oluştururlar(16,27). Hızla değişen yoğunluktaki manyetik alan mükemmel elektrik iletkeni olan biyolojik dokularda elektrik akımı oluşturur(16,27). Günümüzde monofazik ve polifazik olmak üzere iki çeşit manyetik stimülatör üretilmektedir. Sıklıkla kullanılan 90 mm. çaplı monofazik bobinin fiziksel özellikleri; 66 mm. iç çap, 123 mm. dış çap, 14 dönüş, 2,5 tesla azami manyetik alan gücü ve 510 V/m azami elektrik alan gücüdür(16).

Orta şiddette manyetik stimülasyonla insanlarda elektromiyografik (EMG) cevaplar elde edilebilir. Elektriksel stimülasyon kortikospinal nöronları doğrudan uyarırken, manyetik uyarı bu nöronları transsinaptik yolla etkiler(26,27). Bu da manyetik stimülasyonla elde edilen potansiyellerin elektriksel uyarıma göre latans değerlerinde 1-2 msn gecikmeye, sürelerinin kısa olmasına ve amplitüdlерinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır(23). TMS’da aşağı doğru inen akımın büyüklüğü kortikal ve spinal motor nöronların uyarılabilirlik derecesine bağlıdır(16,21). TMS’u izleyerek farklı gövde ve ekstremitе kaslarından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedilebilir(16,21,32). Kaydedilen aksiyon potansiyelinin izoelektrik hattan ayrıldığı noktanın başlangıç noktasından uzaklığı latans değerini, aksiyon potansiyelinin pozitif ve negatif pik noktaları arasındaki yükseklik farkı amplitüdünü verir. Latans değeri boy ve kol uzunluğu ile minimal değişir, bayanlarda erkeklerden daha kısadır. Ancak latans amplitüdden farklı olarak koilin pozisyonundan çok az etkilenir(16,21). MUP potansiyelinin amplitüdü stimülasyon anında kortikal motor nöronlar ve ön boynuz motor nöronları arasındaki kompleks ilişkiye bağlıdır. Amplitüd hem birinci hem de ikinci motor nöron fonksiyonlarını yansıttığı için sınırlı bir klinik değere sahiptir(26,28,33,34). TMS çalışmasında hedef kasın, eğer mümkün değilse kontralateral kasın istemli tonik kasılması (fasilitasyon) MUP amplitüdünün yükselmesine ve latansının kısalmasına neden olur(21-23,28). Bu nedenle rapor ederken istemli kasılma yaptırılıp-yaptırılmadığının belirtilmesi gereklidir. Periferik sinir sistemi çalışmalarında supramaksimal stimulus uygulanması gereklidir. Ancak TMS çalışmalarında supramaksimal uyarı imkanı yoktur. Ayrıca gereğinden yüksek bir stimulusun inhibitör etkili olma ihtimali de vardır. Bu nedenle uygulanacak stimulusun şiddeti eşik değerin %15-20 kadar üzerinde olmalıdır. Kortikal eşik değeri amplitüdü 40 mikrovolttan büyük

aksiyon potansiyeli kayıtlamak için gerekli olan stimulus şiddetini ifade eder. Birçok ilaç MUP üzerine etkilidir. Antikonvülzanlar, hipnotikler, birçok anestezipler MUP amplitüdünü düşürür ve kortikal uyarılma eşliğini yükseltirler.

Santral motor ileti zamanı (SMİZ) kortikal stimulusun ön boynuz motor nöronlarına iletilmesine kadar geçen süreyi ifade etmektedir. SMİZ iki yöntemle hesaplanır:

1- İndirekt yöntemde MUP latansının yanısıra F yanıt latansı ve M yanıtı latansı da kullanılmaktadır. F dalgası istirahat sırasında, değerlendirilen kasın yakınındaki periferik sinirin motor liflerine supramaksimal stimulus verilerek hesaplanır. Verilen stimulus ortodromik yönde ilerleyerek kısa latanslı "M yanıtı" adı verilen bir cevap oluşturur. Antidromik yönde ilerleyen bir akım da spinal motor nöronlara ve hücre gövdesine ulaşır. Aksonların yeniden uyarısına neden olur, akım motor lifler boyunca geriye dönerek "F dalgası" adı verilen geç latanslı bir cevap oluşturur. "( F latansı + M latansı - 1 ) / 2" formülü periferik sinir ileti süresini verir. Kortikal manyetik stimülasyon ile elde edilen ileti süresinden periferik sinir ileti süresi çıkartılarak SMİZ bulunur(16,21).

$$SMİZ (msn) = MUP \text{ latansı} - ( F \text{ latansı} + M \text{ latansı} - 1 ) / 2$$

2- Direkt yöntemde kortikal stimülasyonla ve kök seviyesinden manyetik stimülasyonla elde edilen MUP latanslarının farkı alınır(32,35).

$$SMİZ (msn) = \text{Kortikal stimülasyonla elde edilen total MUP latansı} - \text{Kök stimülasyonu ile elde edilen MUP latansı}$$

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisine 01.02.2002-01.02.2003 tarihleri arasında, OSA tıkanma bulgularıyla yatırılarak, takip edilen 24 kadın, 16 erkek olmak üzere toplam 40 hasta ve 15 (7 kadın, 8 erkek ) sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $68,0 \pm 11,8$  (sırasıyla min,med,mak: 29,69,90 ) ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması  $60,5 \pm 8,1$  (sırasıyla min,med,mak: 49,63,77 ) olarak hesaplandı. Hastalar inme sonrası ilk sekiz saat içerisinde hastaneye kabul edilenlerden seçildi. Tüm hastalarda sol hemisfer dominansı saptandı. OSA sulama alanındaki iskemik inmenin tanısı anamnez ve klinik değerlendirme ile konup, ilerleyen günlerde yapılan BBT'leri ile doğrulandı. BBT'lerindeki lezyon lokalizasyonuna göre; kortikal yapılarda ve subkortikal beyaz cevherde tutulum varsa kortikal lezyon, kaudat nükleus, internal kapsül, putamen ve globus pallidusda tutulum varsa subkortikal lezyon olarak kabul edildi. Hastaların 28'inde kortikosubkortikal, sekizinde kortikal ve dördünde subkortikal infarkt tespit edildi. Kırk hastanın 19' unda lezyon sağ hemisferde, 21'inde sol hemisferde saptandı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- 1-) Daha önce inme geçirmemiş olmak
- 2-) OSA tıkanmasına bağlı inme gelişmesi
- 3-) Semptomların başlamasından sonra ilk sekiz saat içerisinde getirilmiş olmak
- 4-) İnme semptomlarının 24 saatten daha uzun süre devam etmesi
- 5-) BBT ve/veya beyin MRG ile tek hemisfer lezyonunun tespiti



Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri:

- 1-) Beyin görüntülemesinde primer hemorajinin gözlenmesi
- 2-) Hastanın daha önce kardiyak veya kranyal cerrahi girişim geçirmiş olması, kalp pili ve intrakranyal metal klips bulunması
- 3-) Takip beyin görüntülemelerinde laküner infarkt ve OSA sulama alanı dışında yerleşimli iskemik lezyon saptanması
- 4-) Epileptik nöbet veya febril konvülsiyon öyküsü olması
- 5-) Bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü
- 6-) Atlanto-aksiyal eklem instabilitesi bulunması

Çalışmamızda da ilk TMS testi inme sonrası 2-4. günler arasında yapıldı. İnme sonrası iskemik dokunun etrafının ödemli olması nedeniyle, erken dönemde yapılan TMS tetkikinde hatalı yanıtların elde edilebileceği daha önce yapılmış olan TMS çalışmalarında ifade edilmiştir(7,23). Bu nedenle ilk tetkikteki verilerin doğruluğunu değerlendirmek için birinci ayın sonunda TMS tetkiki tekrarlandı. Bir ay arayla yapılan iki test MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri açısından kıyaslandı. Ayrıca sağlam ve lezyonlu hemisferlerden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri kıyaslandı.

### **Manyetik Stimülasyon**

TMS sessiz bir odada, hastalar sırtüstü pozisyonda yatarken, maksimum 2,5 Tesla gücünde alan şiddeti oluşturabilen Magstim Novamatrix 250 (Oxford Instruments Medical System Division, England) manyetik stimülatör kullanılarak uygulandı. Stimülasyon için 90 mm. çapında koil stimülatör kullanıldı. Manyetik stimülasyon uygulaması her hasta için inme semptomlarının başlangıcından sonraki 2-4. günler arasında yapıldı ve birinci ayın sonunda tekrarlandı. Kortikal stimülasyon, verteksin 3-4 cm. lateral ve posteriorundan, uluslararası 10-20 sistemine göre C3 ve C4 noktalarından, koil tanjansiyel olarak tutularak uygulandı(16,21,26,29). Stimülasyon şiddeti, eşik değerinin %20 kadar üzerinde uygulandı. Ancak cevap almakta zorluk çekilen hastalarda stimülasyon şiddeti cihazın verebileceğinin %100' üne kadar çıkartıldı. Sol hemisfer saatin tersi yönde akımla, sağ hemisfer ise saat yönünde akımla uyarıldı(6,16,21,26). Stimuluslar beş saniye aralıklarla tekrarlandı. Eğer koilin standart

pozisyonunda yanıt elde edilemezse, koil kendi etrafında gezdirilerek cevabın olmadığından emin oluncaya değin stimülasyon uygulandı. Cevap elde edilemeyen her hasta için en az on kez stimülasyon tekrarlandı. MUP kaydı abduktor pollisis brevis kasları üzerinden, 10 mm. çapında yüzeysel gümüş elektrodlar kullanılarak iki taraflı yapıldı. Aktif ve referans kayıt elektrodları aralarında 30 mm. mesafeyle yerleştirildi. Toprak elektrod ön kol üzerine yerleştirildi. TMS ile MUP kaydı sırasında istemli kası yaptırılmasının MUP amplitüdünü yükselttiği ve latansını kısalttığı bilinmektedir(4,28). Ayrıca hedef kasın kasısı sırasında yapılan MUP kaydında zeminin EMG artefaktlarıyla kirlenmesi sonucu başlangıç latansının belirlenmesi de zorlaşmaktadır. Bu nedenle verilerin homojen olması maksadıyla tüm hastaların kayıtları istirahat sırasında yapıldı. Aynı zamanda hastaların bir kısmının tetkik sırasında fasilitasyon için uyum gösterecek bilinç seviyesine sahip olmaması nedeniyle hiçbir hastaya fasilitasyon yaptırılmadı. Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda da inme sonrası motor düzelmeyi değerlendirmede TMS kayıtlarının istirahat sırasında yapılmasının daha güvenilir sonuçlar vereceği bildirilmiştir(4,7,28). Medelec Premier amplifiyer kullanılarak MUP cevapları amplifiye edildi. Cihazın kazancı (gain) 20 mikrovolt ve bir bölüm 500 mikrovolt olacak şekilde düzenlendi. Her stimulustan sonraki 100 msn lik periyod değerlendirildi. Her potansiyel için tepe-tepe noktaları arasındaki yükseklik farkı milivolt ( mV ) cinsinden amplitüd değeri olarak hesaplandı. Latans değeri olarak da elde edilen aksiyon potansiyelinin temel çizgiden ilk saptığı noktaya kadar olan süre msn cinsinden hesaplandı. Her bir hemisfer için %100 intensite ile on ayrı stimülasyon sonucu cevap alınmadığı durumda MUP cevabının olmadığına karar verildi. Kortikal hemisferin stimülasyonu ile abduktor pollisis brevis kası üzerindeki kayıt elektrotlarından aksiyon potansiyelinin kaydına kadar geçen süre total motor ileti zamanı olarak ifade edilmektedir. Total motor ileti zamanı tüm stimülasyonlar sonucu elde edilen en kısa latanslı cevap olarak kabul edildi.

Her hasta için iki taraflı median sinir motor ileti çalışmaları ile M cevapları ve F latansı değerleri hesaplandı. Bu maksatla abduktor pollisis brevis kası üzerinden kayıtlar, bilekten ve dirsek segmentinde stimülasyonla median sinir ileti değerlendirildi. Bilek stimülasyonu ile elde edilen latans değeri M latansı olarak kaydedildi. Yine bilek segmentinden 1 Hz'lik intervale 20 stimülasyon sonucunda her iki median sinirin F latans değerleri hesaplandı ve minimum F latans değeri kaydedildi.

Santral motor ileti zamanının ( SMİZ ) hesaplanması için;

“SMİZ (msn)= Total motor ileti zamanı - ( F latansı + M latansı – 1 ) / 2” formülü kullanılarak her hasta için sağ ve sol hemisfer santral motor ileti zamanları hesaplandı.

### **Klinik Düzelmelerin Değerlendirilmesi**

Nörolojik defisit ve inme sonrası klinik düzelmelerin takibi için hastaların klinik durumu, hastaneye kabullerinden sonraki ilk üç gün içerisinde ve dördüncü ayın sonunda olmak üzere iki kez OSA (Orgogozo'nun inme skalası) skalası (Tablo 1), Barthel indeksi (Tablo 2) ve NIH-NINDS (stroke scale of national institute of health-national institute of neurological disorders and stroke) skoru (Tablo 3) ile değerlendirildi (36,37,38). Dört aylık takip süresinde hastaların klinik düzelmeleri farklılıkları incelendi. Bu süre içerisinde ölen hastaların ölüm sebepleri (nörolojik kötüleşme, enfeksiyon) belirlendi, prognoz değerlendirmesinde ölen hastaların verileri kullanılmadı.

Barthel indeksi 10 soruyla günlük yaşam aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ve disabilite düzeyini belirlemek için oldukça kullanışlı olan bir testtir. NIH-NINDS skoru 13 soruda hızlı bir şekilde fonksiyonel kapasite hakkında fikir sağlamaktadır ve nörolojik defisitleri izlemek için güvenilirdir (13,15,36,39). OSA skalası, OSA tıkanmasına bağlı inme gelişmiş olan hastaların fonksiyonel motor kapasitelerinin belirlenmesi için oldukça kullanışlıdır (38). OSA skalası ve Barthel indeksi 100 puan üzerinden değerlendirilmekte ve yüksek puan iyi klinik durumu yansıtmaktadır. NIH-NINDS skoru ise 42 puan üzerinden değerlendirilmekte ve iyi klinik durumu düşük puan yansıtmaktadır.

### **İstatistik Yöntemleri**

İstatistiksel çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezinde bulunan S0064 Minitab Release 13 programı (lisans no:WCP 1331.00197) kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Bir ay arayla yapılan iki TMS tetkikinde sağlam ve patolojik hemisferlerden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Sağlam hemisferden elde edilen MUP amplitüdü, latansı ve SMİZ değerleri ile sağlıklı bireylerden elde edilen değerler Wilcoxon testi ile kıyaslandı. İlk TMS testinde MUP yanıtı elde edilebilen ve edilemeyen

hastaların dört aylık takip süresindeki OSA skalası, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skorlarındaki düzelme oranları Man Whitney U testiyle kıyaslandı. Uzun ve normal SMİZ bulunan hastaların klinik düzelmesi de Man Whitney U testiyle değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yakınlarından “Bilgilendirilmiş Olur Formu” (Ek 1) ve “Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Onayı” (Ek 2) alındı.



**Tablo 1. Orgogozo'nun OSA inme skalası (38)**

<b>Bilinç</b>	15 –normal 10 –somnolan	5 –verbal uyaranlara cevap 0 –stupor
<b>Konuşma</b>	10 –normal 5 –sınırlı kelime, cümle yok	0 –kelime çıkartamaz
<b>Bakış kısıtlılığı</b>	10 –bakış kısıtlılığı yok 5 –bakış kısıtlılığı mevcut	0 –konjuge göz deviasyonu
<b>Fasyal paralizi</b>	5 –fasyal paralizi yok 0 – fasyal paralizi mevcut	
<b>Kolun motor gücü</b>	10 –normal veya minimal kuvvet kaybı 5 –yerçekimini yener veya yatay düzlemde kol hareketi mevcut 0 –hiç motor kuvvet yok	
<b>Elin motor gücü</b>	15 –normal 10 –minimal kuvvet kaybı	5 –parmak avuç içine ulaşamaz 0 –hiç motor kuvvet yok
<b>Bacak motor gücü</b>	15 –normal 10 –minimal güç kaybı	5 –yerçekimini yenebilir 0 –yerçekimine karşı koyamaz
<b>Ayak dorsofleksiyonu</b>	10 –normal 5 –dirence karşı koyabilir	0 –düşük ayak mevcut
<b>Üst ekstremité tonusu</b>	5 –normal 0 –spastik veya flask	
<b>Alt ekstremité tonusu</b>	5 –normal 0 –spastik veya flask	

**Tablo 2. Barthel indeksi (37)**

<b>Beslenme</b>	10 –bağımsız, herhangi bir cihazı kendi kullanabilir, yemek yiyebilir 0 –yardıma ihtiyaç duyar (kesme gibi )
<b>Tekerlekli sandalye ve yatak transferi</b>	15 –bağımsız, tekerlekli sandalyeyi kullanma dahil 10 –minimal yardıma ihtiyaç duyar 5 –transfer için maksimum yardıma ihtiyaç duyar
<b>Kişisel bakım</b>	5 –yüzünü yıkar, saçlarını tarar, dişlerini fırçalar, tıraş olur
<b>Tuvalet transferi</b>	10 –tuvalet ihtiyacı, giyinme ve temizlik açısından bağımsız 5 –giysilerini giyinmek ve temizlik için yardıma ihtiyaç duyar
<b>Banyo yapma</b>	5 –yardımsız duş yapabilir ve yıkanabilir
<b>Yürüme</b>	15 –50 yd. yardımsız yürüyebilir, walker hariç cihaz kullanabilir 10 –yardımla 50 yard yürüyebilir 5 –50 yard tekerlekli sandalye ile gidebilir
<b>Merdiven çıkma ve inme</b>	10 –yardımcı cihazlar kullanabilme açısından bağımsızdır 5 –desteğe ihtiyaç duyar
<b>Soyunma ve giyinme</b>	10 –bağımsızdır,düğmelerini ilikler, ayakkabılarını bağlar 5 –desteğe ihtiyaç duyar ancak yukardakilerin bir kısmını yapar
<b>Barsak kontrolü</b>	10 –sorun yoktur, eğer toplama cihazları varsa kendisi kullanabilir 5 –suppozituar gibi desteğe ihtiyaç duyar
<b>Mesane kontrolü</b>	10 –kullandığı yardımcı cihazları kontrol edebilir 5 –cihazlı yardıma ihtiyaç duyar

**Tablo 3. NIH-NINDS skoru (36)**

<b>Bilinç düzeyi</b>	0 –açık 1 –uykulu	2 –stupor 3 –koma		
<b>Bilinç sorularına cevap</b>	0 –her ikisi doğru 1 –birine doğru	2 –her ikisi de yanlış		
<b>Bilinç emirlerini uygulama</b>	0 –her ikisi doğru 1 –birine doğru	2 –her ikisi de yanlış		
<b>En iyi bakış</b>	0 –normal 1 –kısmi bakış kısıtlılığı	2 –zorunlu deviasyon		
<b>En iyi görme</b>	0 –görme kaybı yok 1 –kısmi hemianopsi	2 –total hemianopsi 3 –bilateral hemianopsi		
<b>Fasyal paralizi</b>	0 –normal 1 –minör	2 –kısmi 3 – tam		
<b>Sağ kol en iyi motor cevap</b>	0 –güç kaybı yok 1 –hafif güç kaybı	2 –yerçekimini yenemez 3 –yerçekimine karşı hiç cevap yok	4 –hiç hareket yok	
<b>Sağ bacak en iyi motor cevap</b>	0 –güç kaybı yok 1 –hafif güç kaybı	2 –yerçekimini yenemez 3 –yerçekimine karşı hiç cevap yok	4 –hiç hareket yok	
<b>Sol kol en iyi motor cevap</b>	0 –güç kaybı yok 1 –hafif güç kaybı	2 –yerçekimini yenemez 3 –yerçekimine karşı hiç cevap yok	4 –hiç hareket yok	
<b>Sol bacak en iyi motor cevap</b>	0 –güç kaybı yok 1 –hafif güç kaybı	2 –yerçekimini yenemez 3 –yerçekimine karşı hiç cevap yok	4 –hiç hareket yok	
<b>Ekstremitte ataksisi</b>	0–yok 1 –bir ekstremitede var 2 –hem alt hem üst ekstremitede var			
<b>Duyu</b>	0 –normal	1 –kısmi kayıp	2 –ağır kayıp	
<b>İhmal</b>	0 –ihmal yok	1 –kısmi ihmal	2 –ağır ihmal	
<b>Dizartri</b>	0 –normal	1 –hafif-orta dizartri	2 –ağır dizartri	
<b>Afazi</b>	0 –normal	1 –hafif-orta afazi	2 –ağır afazi	3 –mutizm

## BULGULAR

Çalışmaya, OSA sulama alanında akut iskemi gelişen 16 (%40) erkek, 24 (%60) kadın olmak üzere toplam 40 hasta ve 15 sağlıklı birey (8 erkek, 7 kadın) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $68,0 \pm 11,8$  (sırasıyla minimum, median, maksimum:29,69,90) ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması  $60,5 \pm 8,1$  (sırasıyla min,med,mak:49,63,77) olarak hesaplandı. Tüm hastalarda sol hemisfer baskınlığı tespit edildi. Hastaların 19'unda (%48) sağ hemisfer, 21'inde (%52) sol hemisfer lezyonu saptandı. 28'inde (%70) OSA'in kökten infarktı, 12'sinde (%30) OSA dal infarktı mevcuttu. 28 hastada (%70) kortikosubkortikal infarkt, 8 hastada (%20) kortikal ve 4 hastada (%10) subkortikal infarkt saptandı. Dört aylık takip süresinin sonunda 40 hastanın 32'si (%80) sağ kaldı. İlk TMS tetkikinde lezyonlu hemisferde MUP cevabı elde edilemeyen 16 hastanın dördü ilk bir ay içerisinde nörolojik kötüleşme (santral herniasyon) nedeniyle, ikisi birinci aydan sonra akciğer enfeksiyonuna bağlı gelişen septisemi nedeniyle kaybedildi. İlk TMS değerlendirmesinde MUP yanıtı kayıtlı olabilen 24 hastanın ise ikisi birinci aydan sonra ve septisemi nedeniyle öldü. Tüm hastalara ve sağlıklı bireylere MUP latansı, MUP amplitüdü ve SMİZ'nin hesaplanması maksadıyla iki taraflı TMS testi uygulandı. MUP kayıtları iki taraflı abduktor pollicis brevis kası üzerinden yapıldı.

Kırk hastanın sağlam hemisferlerinden ilk TMS testi ile elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri 15 sağlıklı bireyden iki yanlı elde edilen verilerle kıyaslandı (Tablo 4). Kırk hastanın ilk TMS testi ile sağlam hemisferlerinden elde edilen ortalama MUP latans değeri  $21,2 \pm 1,1$  msn ve 15 sağlıklı bireyin her iki yanlı TMS testi ile elde



edilen ortalama MUP latans değeri  $21,3 \pm 0,8$  msn olarak bulundu. Hasta grubunun sağlam hemisferlerinden elde edilen ortalama MUP amplitüdü  $2,8 \pm 1,5$  mV ve sağlıklı bireylerin ortalama MUP amplitüdü  $2,8 \pm 0,8$  mV olarak hesaplandı. Hasta grubunun ilk TMS testinde ortalama SMİZ değeri  $7,3 \pm 0,6$  msn ve sağlıklı bireylerin ortalama SMİZ değeri  $7,1 \pm 0,6$  msn bulundu. Kırk hastanın sağlam hemisferinden ilk TMS tetkiki ile elde edilen ve 15 sağlıklı bireyden iki yanlı elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

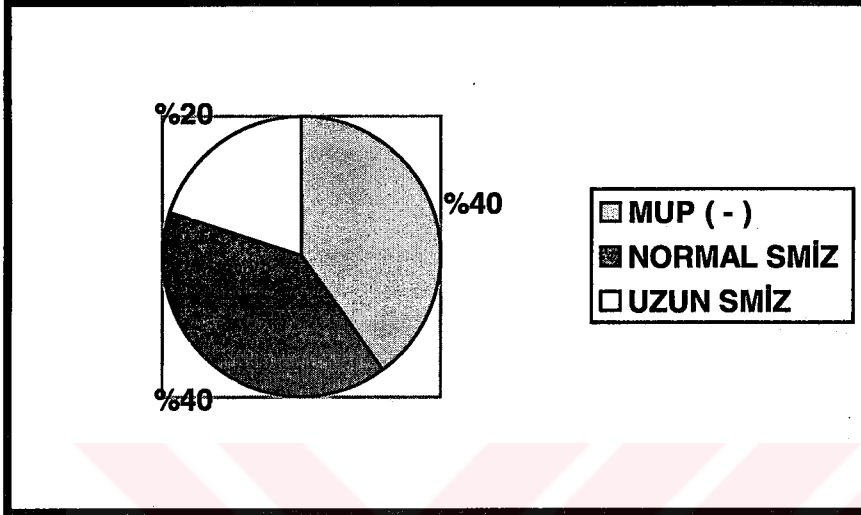
**Tablo 4. Hasta grubunun sağlam hemisferinden ve sağlıklı kontrol grubundan iki yanlı elde edilen ortalama MUP latansı,amplitüdü ve SMİZ değerleri**

	Hasta grubu (n= 40)	Sağlıklı bireyler (n=15)	p değeri
Yaş ortalaması	$68,0 \pm 11,8$	$60,5 \pm 8,1$	
MUP latansı (msn)	$21,2 \pm 1,1$	$21,3 \pm 0,8$	$>0,05$
MUP amplitüdü (mV)	$2,8 \pm 1,5$	$2,8 \pm 0,8$	$>0,05$
SMİZ (msn)	$7,3 \pm 0,6$	$7,1 \pm 0,6$	$>0,05$

Sağlam hemisfer cevapları kendi aralarında ve lezyonlu hemisfer cevapları kendi aralarında kıyaslanarak bir ay arayla yapılan iki tetkik sonuçları arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi(Tablo 5 ve 6). Ayrıca her iki TMS testinde sağlam ve patolojik hemisferler MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ açısından birbiriyle kıyaslandı (Tablo 7).

Kırk hasta ilk TMS testinde MUP yanıtı elde edilebilenler ve yanıt elde edilemeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. MUP kaydedilebilen 24 hastanın yaş ortalaması  $70,3 \pm 10,4$  ve MUP kayıtlanamayan 16 hastanın yaş ortalaması  $64,4 \pm 13,3$  olarak saptandı. MUP cevabı kaydedilebilen hasta grubu da kendi içerisinde uzamış SMİZ olan 8 hasta ve normal SMİZ olan 16 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı (Grafik 1). İlk TMS testinde MUP kayıtlanamayan 16 hastanın dördü ilk bir ay içerisinde öldü. Sağ kalan 12 hastanın üçünde bir ay sonra yapılan ikinci tetkikte MUP kayıtlanabildi. İlk tetkikte bu üç hastadan yanıt elde edilememesinin lezyonun etrafındaki ödemden

kaynaklanabileceği düşünöldü. İlk tetkikte lezyonlu hemisferden yanıt elde edilebilen 24 hastanın tamamında birinci ayın sonundaki değerlendirmede de yanıt kayıtlanabildi.



**Grafik 1. İlk TMS testiyle MUP kaydedilemeyen, uzun ve normal SMİZ'li MUP kaydedilebilen hastaların dağılımı**

Kırk hastanın ilk TMS tetkikinde sağlam hemisfer stimölasyonu ile elde edilen ortalama MUP latansı  $21,2 \pm 1,1$  msn bulundu. Birinci ayın sonunda tekrarlanan tetkikte sağ kalan 36 hastanın, sağlam hemisferden elde edilen ortalama MUP latans değeri ise  $21,4 \pm 1,2$  msn olarak tespit edildi. Bir ay arayla yapılan iki tetkikte sağlam hemisferden elde edilen MUP latans değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,299$ ). İlk TMS tetkikinde lezyonlu hemisfer stimölasyonu ile cevap alınabilen 24 hastadan elde edilen ortalama MUP latansı  $23,3 \pm 1,5$  msn ve birinci ayın sonunda tekrarlanan tetkikte lezyonlu hemisferden MUP kaydedilebilen 27 hastadan elde edilen ortalama MUP latansı  $23,3 \pm 1,5$  msn olarak bulundu. Bir ay arayla yapılan iki değerlendirmede patolojik hemisfer MUP latans değerleri açısından da önemli bir farklılık gözlenmedi( $p=0,321$ ). Ancak lezyonlu hemisfer stimölasyonu ile elde edilen MUP latans değerleri sağlam hemisferden elde edilenlere kıyasla (ilk tetkikte: $23,3 \pm 1,5$  msn'ye  $21,2 \pm 1,1$  msn ve ikinci tetkikte:  $23,3 \pm 1,5$  msn'ye  $21,4 \pm 1,2$  msn) her iki tetkikte de belirgin olarak uzun bulundu( $p < 0,001$ )

Sağlam hemisfer stimülasyonu ile hesaplanan ortalama SMİZ değeri ilk tetkikte  $7,3 \pm 0,6$  msn ve birinci ayın sonunda  $7,0 \pm 0,7$  msn olarak saptandı. İki tetkik arasında sağlam hemisferden elde edilen SMİZ değerleri açısından önemli bir farklılık bulunmadı ( $p=0,071$ ). Lezyonlu hemisferin stimülasyonu ile ortalama SMİZ değeri ilk tetkikte  $8,5 \pm 1,4$  msn ve birinci ayın sonunda  $8,5 \pm 1,3$  msn olarak hesaplandı. İki tetkik arasında lezyonlu hemisfer stimülasyonu sonucu elde edilen SMİZ değerleri açısından da önemli bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,182$ ). Fakat lezyonlu hemisfer değerleri sağlam hemisfere kıyasla her iki tetkikte de (ilk tetkikte:  $8,5 \pm 1,4$  msn'ye  $7,3 \pm 0,6$  msn ve ikinci tetkikte:  $8,5 \pm 1,3$  msn'ye  $7,0 \pm 0,7$  msn) belirgin olarak uzun bulundu ( $p < 0,001$ ).

Sağlam hemisfer stimülasyonu ile elde edilen MUP yanıtının ortalama amplitüdü ilk tetkikte  $2,9 \pm 1,5$  mV ve ikinci tetkikte  $2,6 \pm 1,2$  mV bulundu. Sağlam hemisfer MUP amplitüdüleri açısından iki tetkik arasında farklılık gözlenmedi ( $p=0,127$ ). Lezyonlu hemisferin stimülasyonu ile elde edilen MUP yanıtının ortalama amplitüdü ilk tetkikte  $1,4 \pm 1,2$  mV ve ikinci tetkikte  $1,2 \pm 0,8$  mV olarak tespit edildi. Yine iki tetkik arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p = 0,113$ ). Ancak lezyonlu hemisfer stimülasyonu ile elde edilen MUP amplitüdü sağlam hemisfere kıyasla her iki tetkikte de (ilk tetkikte:  $1,4 \pm 1,2$  mV'a  $2,9 \pm 1,5$  mV ve ikinci tetkikte  $1,2 \pm 0,8$  mV'a  $2,6 \pm 1,2$  mV) belirgin bir şekilde düşük bulundu ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 5. Sağlam hemisferden bir ay arayla yapılan iki tetkik sonucunda elde edilen ortalama MUP latans, MUP amplitüd ve SMİZ değerleri**

Sağlam hemisfer	I. tetkik sonucu	II. tetkik sonucu	p değeri
MUP latansı	$21,2 \pm 1,1$ msn	$21,4 \pm 1,2$ msn	$p = 0,299$
MUP amplitüdü	$2,9 \pm 1,4$ mV	$2,6 \pm 1,2$ mV	$p = 0,127$
SMİZ	$7,2 \pm 0,6$ msn	$7,0 \pm 0,7$ msn	$p = 0,07$

**Tablo 6. Lezyonlu hemisferden bir ay arayla yapılan iki tetkik sonucunda elde edilen ortalama MUP latansı, MUP amplitüdü ve SMİZ değerleri**

Lezyonlu hemisfer	I. tetkik sonucu	II. tetkik sonucu	p değeri
MUP latansı	23,3 ± 1,5 msn	23,2 ± 1,5 msn	p = 0,321
MUP amplitüdü	1,4 ± 1,2 mV	1,3 ± 0,8 mV	p = 0,113
SMİZ	8,5 ± 1,4 msn	8,5 ± 1,3 msn	p = 0,182

**Tablo 7. Bir ay arayla yapılan iki TMS tetkiki sonucunda sağlam ve lezyonlu hemisferlerin ortalama MUP latansı, MUP amplitüdü ve SMİZ değerleri**

	I. tetkik sonucu			II. tetkik sonucu		
	Sağlam hemisfer	Lezyonlu hemisfer	p değeri	Sağlam hemisfer	Lezyonlu hemisfer	p değeri
MUP latansı	21,2 ± 1,1 msn	23,3 ± 1,5 msn	< 0,001	21,4 ± 1,2 msn	23,2 ± 1,5 msn	< 0,001
MUP amplitüdü	2,9 ± 1,4 mV	1,4 ± 1,1 mV	< 0,001	2,6 ± 1,2 mV	1,2 ± 0,8 mV	< 0,001
SMİZ	7,3 ± 0,6 msn	8,5 ± 1,4 msn	< 0,001	7,0 ± 0,7 msn	8,5 ± 1,3 msn	< 0,001

“SMİZ= Total motor ileti zamanı – (M yanıt latansı + F latansı –1)/2” formülü uygulanarak santral motor ileti zamanları hesaplandı(24). Çalışma grubumuzdaki 40 hastanın sağlıklı hemisferlerinden ve 15 sağlıklı bireyin iki taraflı TMS çalışma sonuçlarından elde edilen verilerin doğrultusunda, istirahatte stimülasyon ile SMİZ üst sınırı 8,5 msn (ortalama SMİZ+2SD) olarak belirlendi. İlk TMS tetkikinde MUP yanıtı elde edilebilen 24 hasta SMİZ değerlerine göre iki gruba ayrıldı. SMİZ için 8,5 msn'nin üzerindeki değerler uzun (8 hasta), altındaki değerler normal (16 hasta) olarak kabul edildi. Hastalarımızın bir kısmı fasilasyon için yeterli bilinç seviyesine sahip değildi.

Hastaların bazılarında fasilitasyon yaptıran diğerlerine yaptırmamanın verilerin homojenliğini bozacağını düşünerek hiçbir hastaya fasilitasyon yapılmadı.

İlk TMS tetkikinde normal SMİZ tespit edilen 16 hastanın ortalama SMİZ değeri  $7,6 \pm 0,7$  msn iken, uzun SMİZ'li sekiz hastanın ortalama değeri  $10,2 \pm 0,6$  msn olarak hesaplandı ( $p < 0,001$ ). Normal SMİZ değerlerine sahip hastaların ortalama MUP latansı değeri  $22,3 \pm 1,2$  msn ve uzun SMİZ olan hasta grubunun ortalama MUP latansı  $24,7 \pm 1,4$  msn bulundu ( $p < 0,001$ ). Normal SMİZ olan grubun ortalama MUP amplitüdü  $1,7 \pm 1,3$  mV iken diğer grubun ortalama MUP amplitüdü  $0,8 \pm 0,6$  mV olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 8).

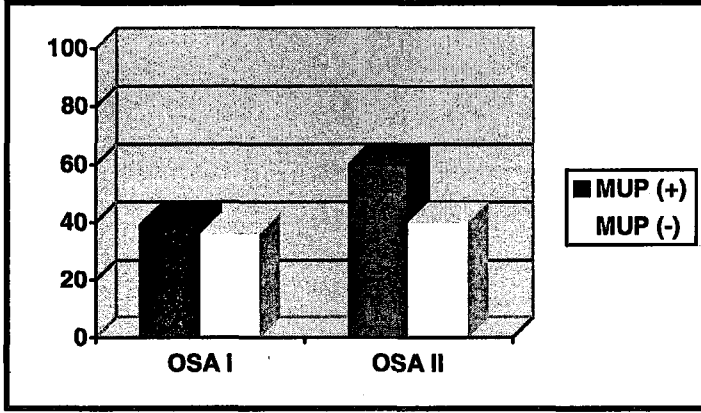
**Tablo 8 . Normal ve uzun SMİZ olan hastaların SMİZ, MUP latansı ve MUP amplitüdü değerleri**

	Normal SMİZ olan hastalar ( n= 16 )	Uzun SMİZ olan hastalar ( n= 8 )	p değeri
<b>SMİZ</b>	$7,6 \pm 0,7$ msn	$10,2 \pm 0,6$ msn	$< 0,001$
<b>MUP latansı</b>	$22,3 \pm 1,2$ msn	$24,7 \pm 1,4$ msn	$< 0,001$
<b>MUP amplitüdü</b>	$1,7 \pm 1,3$ mV	$0,8 \pm 0,6$ mV	$< 0,001$

Tüm hastaların klinik bulguları, hastaneye kabullerinden itibaren ilk üç gün içerisinde ve sağ kalan hastaların dördüncü ayın sonunda OSA skalaları, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skorları kullanılarak ayrı ayrı değerlendirildi. OSA skalası ve Barthel indeksi toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmekte olup, puandaki yükselme klinik düzelmeyi gösterirken, NIH-NINDS skoru 42 puan üzerinden değerlendirilmekte olup klinik olarak düzelmeyi puandaki düşme yansıtmaktadır.

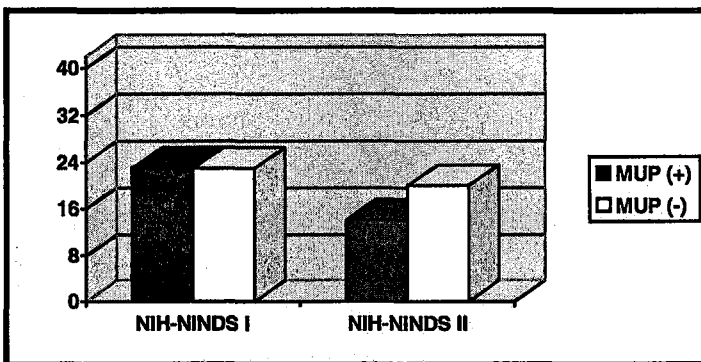
İlk TMS testi ile MUP cevabı kayıtlı olabilen 24 hastanın ilk klinik muayenelerinde ortalama OSA skalası  $39,4 \pm 14,9$  iken sağ kalan 22 hastanın dördüncü ayda yapılan ikinci klinik değerlendirmesinde ortalama OSA skalası  $60,0 \pm 16,5$  olarak hesaplandı. MUP yanıtı elde edilemeyen grubun hastaneye yatırıldıklarında yapılan ilk muayenelerinde ortalama OSA skalası  $36,3 \pm 12,3$  iken, sağ kalan 10 hastanın dördüncü ayın sonundaki değerlendirmesinde OSA skalası  $40,0 \pm 7,1$  olarak bulundu.

MUP yanıtı elde edilebilen grubun OSA skalalarında düzelme, yanıt elde edilemeyen gruba göre anlamlı derecede daha iyi bulundu( $p < 0,001$ )(Grafik 2).



**Grafik 2. İlk TMS testinde MUP kayıtlı ve kayıtlı olmayan hasta gruplarının ilk (OSA I) ve dördüncü ayın sonundaki (OSA II) değerlendirmelerinde OSA skala farklılığı**

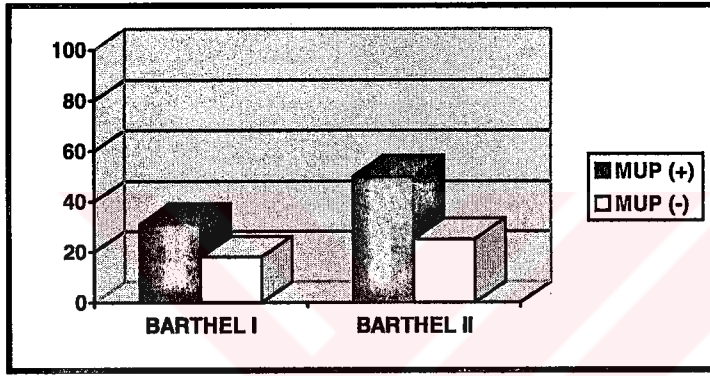
MUP elde edilebilen hasta grubunun ilk muayenelerindeki ortalama NIH-NINDS değeri  $22,9 \pm 4,4$  iken, dördüncü ayın sonunda  $14,5 \pm 5,9$  olarak tespit edildi. MUP kayıtlı olmayan hasta grubunda ise ilk klinik değerlendirmede ortalama NIH-NINDS değeri  $23,5 \pm 4,6$  ve dördüncü ayın sonunda  $20,2 \pm 5,9$  olarak saptandı. MUP kayıtlı olan hasta grubunun NIH-NINDS skorlarında dört aylık takip süresindeki düzelme, istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p < 0,001$ )(Grafik 3).



**Grafik 3. İlk TMS tetkikinde MUP kayıtlı ve kayıtlı olmayan hastaların ilk (NIH-NINDS I) ve dördüncü ayın sonundaki (NIH-NINDS II) değerlendirmelerinde NIH-NINDS skor farklılığı**



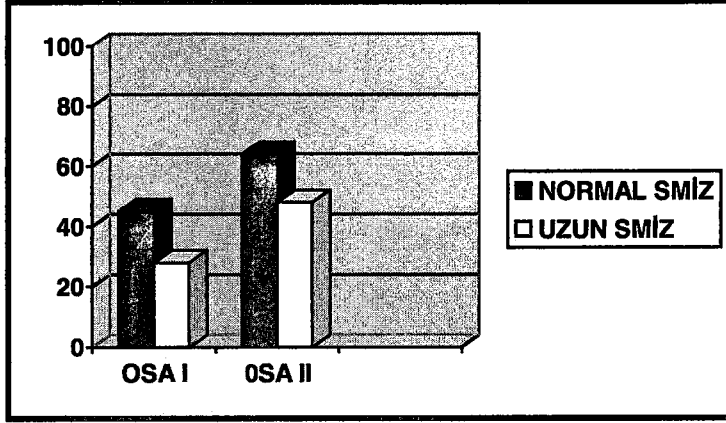
TMS ile ilk değerlendirmede MUP elde edilebilen grubun ilk klinik muayenesinde tespit edilen Barthel indeksi ortalaması  $31,5 \pm 16,9$  olarak saptanırken, dördüncü ayın sonunda  $49,5 \pm 20,7$  olarak bulundu. Yanıt alınamayan grupta ise ilk muayenede ortalama Barthel indeksi  $18,7 \pm 7,6$  ve dördüncü ayın sonunda  $25,5 \pm 6,8$  olarak tespit edildi. MUP kayıtlı olan grubun klinik düzelmesi Barthel indeksi açısından da MUP kayıtlı olmayan gruba oranla anlamlı olarak daha iyi bulundu ( $p < 0,001$ ) (Grafik 4).



**Grafik 4. İlk TMS tetkikinde MUP kayıtlı olan ve kayıtlı olmayan hasta gruplarının ilk (Barthel I) ve dördüncü ayın sonundaki (Barthel II) Barthel skala farklılığı**

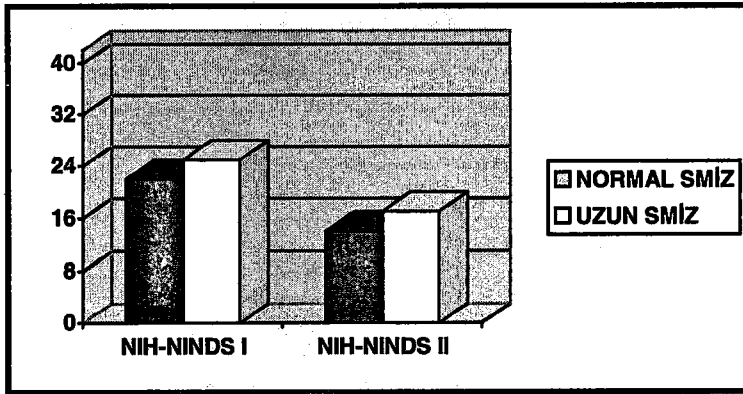
Uzun (8 hasta) ve normal (16 hasta) SMİZ olan 24 hasta kendi aralarında klinik düzelme açısından ilk üç gün içerisinde ve dördüncü ayın sonunda yapılan OSA skalası, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skorları ile mukayese edildi. Normal SMİZ olan 16 hastanın tamamı dört aylık takip süresinin sonunda sağ kalırken, uzun SMİZ olan sekiz hastanın ikisi dört aylık takip süresinde öldü.

Normal SMİZ değerleri olan 16 hastanın ilk klinik değerlendirmedeki ortalama OSA skalası  $45,0 \pm 12,6$  dördüncü ayın sonundaki skala ise  $64,4 \pm 13,9$  olarak bulundu. Uzamış SMİZ değerlerine sahip 8 hastanın ilk muayenelerindeki ortalama OSA skalası  $28,1 \pm 13,3$  iken dördüncü ayın sonunda sağ kalan altı hastanın OSA skala ortalaması  $48,3 \pm 18,6$  olarak saptandı. Normal ve uzamış SMİZ olan hastalar arasında dört aylık sürede klinik düzelme açısından OSA skalalarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p = 0,541$ ) (Grafik 5).



**Grafik 5. İlk TMS tetkikinde normal ve uzun SMİZ bulunan hasta gruplarının ilk (OSA I) ve dördüncü ayın sonundaki (OSA II) değerlendirmelerinde OSA skor farklılığı**

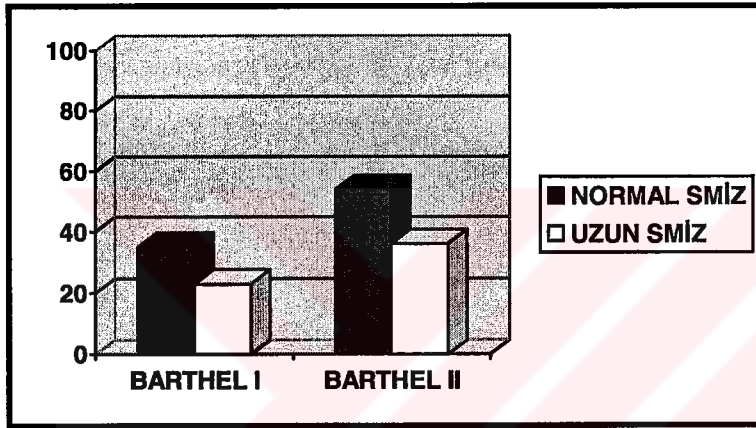
Normal SMİZ değeri olan grubun ilk klinik muayenelerinde ortalama NIH-NINDS skoru  $21,8 \pm 4,2$  ve dördüncü ayın sonunda  $13,6 \pm 5,5$  olarak saptandı. Uzamış SMİZ olan hastaların ilk muayenedeki ortalama NIH-NINDS skoru  $25,0 \pm 4,4$  iken dördüncü ayın sonunda  $16,6 \pm 6,9$  olarak bulundu. İki grubun dört aylık sürede NIH-NINDS skoru ile değerlendirilen düzelmeleri arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,407$ ) (Grafik 6).



**Grafik 6. İlk TMS testinde normal ve uzun SMİZ bulunan hasta gruplarının ilk (NIH-NINDS I) ve dördüncü ayın sonundaki (NIH-NINDS II) değerlendirmelerinde NIH-NINDS skor farklılığı**



Normal SMİZ olan grubun ilk klinik değerlendirmelerindeki ortalama Barthel indeksi  $35,6 \pm 14,0$  iken dördüncü ayın sonunda  $54,3 \pm 15,8$  olarak bulundu. Uzamış SMİZ değerleri olan grubun ise ilk muayenedeki ortalama Barthel indeksi  $23,1 \pm 19,8$  ve dördüncü ayın sonundaki  $36,6 \pm 28,1$  olarak saptandı. Barthel indeksi değerlendirmesinde de iki grup arasında dört aylık sürede düzelme açısından farklılık gözlenmedi( $p= 0,063$ )(Grafik 7).



**Grafik 7. İlk TMS tetkikinde normal ve uzun SMİZ bulunan hasta gruplarının ilk (Barthel I) ve dördüncü ayın sonundaki (Barthel II) değerlendirmelerinde Barthel skor farklılığı**

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

Hasta no	PROT NO	ADI SOYADI	YAŞ	CINS	KÖK-DAL LEZYONU	SAG-SOL HEMİSFER	ILK MUP YANITI	NORMAL- UZUN SMİZ	SAG KALIM	SMUP I	PMUP I	SMUP II	PMUP II
1	57012	H. YAZIR	72	E	KÖK	SAG	YOK	--	EKS	23,6	--	23,4	--
2	68835	E.KÖKSALLI	69	K	KÖK	SAG	YOK	--	SAG	19,6	--	21,1	22,8
3	66452	N.BAYRAM	65	K	KÖK	SAG	VAR	NORMAL	SAG	23,3	26,1	22,3	24,4
4	69845	J.ÖZDEMİR	70	E	KÖK	SOL	YOK	--	SAG	21,3	--	22,1	24,6
5	75377	Y. BUBU	82	E	DAL	SOL	VAR	UZUN	EKS	21,8	23,9	23,9	26,4
6	77608	A. ÖZER	73	K	KÖK	SOL	YOK	--	SAG	19,4	--	19,4	--
7	76036	K. SENER	78	E	KÖK	SAG	VAR	UZUN	SAG	23,3	27,7	22,3	27,5
8	77467	R. KELES	79	E	KÖK	SAG	VAR	NORMAL	SAG	22,7	23,2	23,0	23,4
9	77602	N. ARSLAN	69	K	KÖK	SAG	YOK	--	SAG	22,1	--	23,1	--
10	68723	N. HIZIR	52	E	KÖK	SOL	YOK	--	SAG	22,6	--	23,1	23,9
11	68701	H. SEMİZ	53	E	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	19,1	22,1	19,1	22,5
12	65151	D. OVALI	62	K	DAL	SAG	YOK	--	SAG	20,2	--	20,4	--
13	67420	Z. ENGIN	76	K	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	19,1	21,7	21,5	22,1
14	79160	E. ARICI	72	E	KÖK	SAG	VAR	NORMAL	SAG	19,8	21,8	19,4	21,8
15	78365	S. GIRGIN	75	K	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	19,9	22,9	20,2	22,7
16	32840	F. YASAR	82	K	KÖK	SAG	VAR	NORMAL	SAG	20,7	22,8	20,6	21,8
17	90016	Z. PANKO	73	K	KÖK	SAG	VAR	UZUN	EKS	20,9	23,1	--	--
18	89985	S. YOLCU	67	K	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	20,5	22,8	20,8	22,4
19	90862	F. GÜL	48	K	KÖK	SOL	VAR	NORMAL	SAG	20,1	22,1	19,8	21,8
20	91952	M. ÖZCEK	67	E	KÖK	SAG	YOK	--	EKS	21,3	--	--	--
21	93040	M.KARAKAS	65	K	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	20,5	21,6	19,9	22,2
22	93771	Z. EROGLU	76	K	KÖK	SAG	YOK	--	EKS	19,4	--	--	--
23	92106	A. GUNAY	75	K	KÖK	SOL	VAR	NORMAL	SAG	21,7	21,7	22,1	21,9
24	93922	A. ATAY	85	K	KÖK	SAG	YOK	--	SAG	21,5	--	21,8	--
25	94558	S. GÜLER	29	E	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	19,6	20,9	20,2	21,1
26	99061	E. YIKILMAZ	75	K	KÖK	SOL	YOK	--	SAG	19,7	--	20,5	--
27	14505	M. EMCEK	90	K	KÖK	SOL	VAR	NORMAL	SAG	21,1	23,1	21,4	22,7
28	20720	Z. DOĞAN	67	K	KÖK	SAG	VAR	UZUN	SAG	21,9	25,5	22,1	24,4
29	100976	H. KUS	63	K	KÖK	SAG	VAR	NORMAL	SAG	22,1	23,4	22,3	23,1
30	101288	Z. ERBATOR	75	K	KÖK	SOL	VAR	UZUN	SAG	21,7	24,9	20,7	24,9
31	101574	Z. MENEKSE	78	K	KÖK	SAG	YOK	--	EKS	22,3	--	--	--
32	104283	F. KOR	52	E	DAL	SOL	VAR	UZUN	SAG	21,8	24,4	20,5	22,8
33	108292	I. AYAZ	66	E	KÖK	SAG	YOK	--	EKS	21,4	--	--	--
34	103535	S. ÖZBEY	66	E	KÖK	SOL	YOK	--	SAG	21,5	--	20,8	--
35	6140	E. YAZICI	44	K	DAL	SOL	VAR	NORMAL	SAG	21,2	23,1	21,8	24,1
36	107020	C. ULUGÖL	63	E	KÖK	SOL	VAR	NORMAL	SAG	21,4	22,8	21,3	22,4
37	107180	M.E. AKTER	72	E	DAL	SOL	VAR	UZUN	SAG	22,5	23,6	21,4	23,1
38	109277	S. GİRAY	60	K	KÖK	SAG	YOK	--	SAG	22,2	--	21,3	--
39	109678	H. KAYGUSU	77	K	KÖK	SOL	YOK	--	EKS	21,7	--	22,1	--
40	8596	H. DOĞAN	58	E	KÖK	SAG	VAR	UZUN	SAG	21,8	24,4	22,1	24,7

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri (devam)

Hasta no	SSMİZ I	SSMİZ II	PSMİZ I	PSMİZ II	SSMİZ I	SSMİZ II	PSMİZ I	PSMİZ II	OSA I	OSA II	NIH-NINDS I	NIH-NINDS II	BARTHEL I	BARTHEL II	SMUP AMPI	PMUP AMPI	SMUP AMP II	PMUP AMP II
1	8.5	--	--	8.2	25	--	--	--	26	--	26	--	10	--	0.5	--	0.5	--
2	7.2	--	--	7.5	45	45	9.1	45	21	19	30	35	30	35	1.5	--	1.8	0.5
3	7.6	8.5	8.5	6.7	25	45	8.7	25	30	15	30	40	20	40	0.8	0.3	0.8	0.3
4	6.9	--	--	7.2	40	35	10.4	40	27	25	20	25	20	20	2.7	--	1.3	0.5
5	8.3	10.4	10.4	8.1	25	--	9.1	25	28	28	10	--	10	--	3.3	0.9	2.2	0.4
6	7.1	--	--	6.3	60	55	--	60	17	15	25	30	25	30	1.1	--	1.1	--
7	7.6	10.4	10.4	6.5	40	45	11.6	40	20	12	40	40	40	40	0.2	0.1	0.2	0.2
8	7.6	6.3	6.3	7.0	40	55	7.7	40	23	12	40	30	40	40	3.9	0.1	3.9	0.6
9	7.5	--	--	7.7	50	40	--	50	26	27	10	10	10	10	0.5	--	0.5	--
10	7.1	--	--	7.5	35	40	8.3	35	26	22	26	22	25	25	1.9	--	1.6	0.8
11	7.1	7.9	7.9	7.1	45	75	7.8	45	22	13	40	55	40	55	4.6	4.0	4.6	2.9
12	7.6	--	--	5.6	50	40	--	50	19	16	20	30	20	30	2.0	--	2.0	--
13	7.5	8.1	8.1	5.7	60	75	7.8	60	20	13	40	45	40	45	6.3	3.2	2.5	2.3
14	7.8	7.8	7.8	5.8	35	45	7.8	35	24	20	25	40	25	40	2.6	0.5	2.6	0.5
15	6.4	7.9	7.9	6.7	60	75	8.5	60	20	12	50	60	50	60	3.2	1.6	2.3	1.4
16	7.4	8.2	8.2	6.6	60	80	7.5	60	18	10	40	55	40	55	3.1	2.4	5.1	2.2
17	6.7	9.2	9.2	--	20	--	--	20	30	30	--	--	10	--	3.8	0.9	--	--
18	7.5	7.8	7.8	5.8	50	60	7.8	50	21	15	30	60	30	60	3.5	1.1	3.6	1.6
19	7.7	7.8	7.8	7.5	25	45	7.5	25	22	13	20	35	20	35	2.6	--	3.1	1.7
20	6.5	--	--	--	40	--	--	40	25	25	--	--	10	--	3.3	2.1	--	--
21	7.1	6.3	6.3	7.1	60	90	7.1	60	14	3	65	90	65	90	2.2	--	2.5	1.9
22	7.1	--	--	--	30	--	--	30	26	26	--	--	10	--	7.1	0.9	--	--
23	7.7	8.0	8.0	8.1	45	70	7.5	45	20	10	45	75	45	75	4.0	--	4.2	1.1
24	7.5	--	--	7.8	30	30	--	30	26	27	30	25	30	25	4.8	4.2	4.1	--
25	5.8	6.3	6.3	5.8	60	70	7.1	60	18	10	70	70	60	70	5.8	--	4.1	2.6
26	7.1	--	--	6.7	35	35	--	35	19	13	25	30	25	30	3.2	2.5	3.9	--
27	6.1	7.4	7.4	6.6	35	50	8.3	35	26	15	25	50	25	50	3.6	2.5	4.2	2.5
28	7.5	10.7	10.7	7.3	30	40	10.4	30	25	18	25	30	25	30	2.7	0.6	2.5	1.2
29	7.3	8.4	8.4	7.7	50	75	8.1	50	18	9	35	70	35	70	3.0	2.5	2.8	1.5
30	7.6	11.1	11.1	6.7	20	35	11.1	20	26	23	26	23	20	20	3.3	1.4	2.1	1.2
31	8.3	--	--	--	25	--	--	25	21	21	--	--	10	--	2.4	--	--	--
32	6.4	9.8	9.8	6.3	15	30	7.3	15	30	26	26	10	10	1.5	0.9	1.2	0.6	
33	6.8	--	--	--	35	--	--	35	26	26	--	--	20	--	2.9	--	--	--
34	6.8	--	--	6.7	45	45	--	45	13	12	25	25	25	25	3.1	--	2.3	--
35	6.8	8.2	8.2	6.8	35	60	7.9	35	28	22	25	50	25	50	1.8	0.6	2.4	0.6
36	7.4	8.1	8.1	7.3	35	60	8.4	35	26	26	23	35	20	35	2.3	0.3	2.1	2.0
37	7.4	9.5	9.5	7.8	55	80	8.9	55	18	8	65	90	65	90	2.5	1.9	2.8	1.2
38	7.8	--	--	7.1	25	35	--	25	28	26	28	20	20	3.9	--	3.2	--	
39	7.5	--	--	7.8	10	--	--	10	30	30	--	--	10	--	1.9	--	1.7	--
40	7.1	10.5	10.5	7.9	20	60	10.8	20	23	13	15	30	15	30	3.4	0.4	2.9	0.8

Tablo 10. Kontrol grubunun demografik özellikleri

KONTROL NO	AD-SOYAD	YAŞ	CINSİYE T	RMUPLAT msn	LMUPLAT msn	RMUPAMP mV	LMUPAMP mV	RSMİZ msn	LSMİZ msn
1	A. A.	55	E	21,3	22,7	4,6	3,5	7,2	8,2
2	Z. Ç.	49	K	19,8	20,9	2,3	4,5	6,2	6,7
3	H. I.	77	E	22,6	22,4	2,4	3,0	7,3	7,3
4	A. E.	54	E	20,7	20,5	1,2	1,3	6,5	6,6
5	T. K.	73	E	22,6	22,3	2,9	3,0	8,5	7,5
6	I. G.	54	E	21,7	21,1	2,0	3,2	7,4	6,8
7	H. B.	53	E	21,5	20,5	2,2	2,3	7,6	6,5
8	H. D.	58	K	21,8	21,4	2,3	2,6	7,8	7,4
9	Z. A.	63	K	20,2	20,8	2,2	2,9	5,9	6,4
10	F. B.	63	E	21,3	21,1	3,2	3,6	7,5	7,1
11	C. T.	66	K	20,2	21,3	3,2	2,3	6,2	6,8
12	M. A.	67	K	21,3	22,4	3,9	2,2	7,1	7,9
13	E. Ç.	59	E	21,1	20,9	3,7	2,5	7,1	7,3
14	A. A.	52	K	20,8	21,2	3,3	2,9	6,6	7,1
15	E. H.	65	K	21,2	21,1	3,4	2,5	7,4	7,3

## TARTIŞMA

İskemik inme hastalarında motor fonksiyonlarının geri dönme kapasitesi fonksiyonel düzelme açısından oldukça önemlidir. İnme sonrası, hastaların büyük bir kısmı özellikle ilk dört haftada olmak üzere ilk dört ay içerisinde farklı seviyelerde motor fonksiyonel düzelme gösterir(6,15,18,41). Fonksiyonel düzelme kapasitesini etkileyen birçok klinik faktör bilinmektedir. İnme sonucunda oluşan parezinin düzeyi, önceden inme öyküsünün bulunması, sfinkter kontrol kusuru, inmenin erken döneminde bilişsel fonksiyon bozukluklarının varlığı inme prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca lezyonun tipi, yeri ve büyüklüğü de inme sonrası motor fonksiyonel kapasiteyi belirleyen önemli faktörlerdendir(20,42). Ancak sadece klinik verilere dayanılarak inme sonrası erken dönemde motor düzelmenin ne derecede olacağını tahmini mümkün değildir(3,7,18). İnme başlangıcında ağır motor defisiti olup zaman içerisinde çok iyi fonksiyonel düzelme gösteren hastalarla günlük pratikte sıkça karşılaşılmaktadır. Bu nedenle inmeden sonra oluşan fonksiyonel düzelmenin mekanizmasını açıklamak ve erken dönemde prognoz tahmini için birçok çalışma yapılmıştır(3-7,11,12,17-25,46,47). Buna rağmen sensorimotor fonksiyonel düzelmenin nörofizyolojik ve nöroanatomik mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır(6,20,41,47,48). İnme sonrası gözlenen motor fonksiyon düzelmesinde, hasarlanmış fakat tamamen tahrip olmamış kortikospinal yolların yeniden organizasyonunun ve sağlıklı bireylerde mevcut olan ancak fonksiyonel olarak sessiz nöronal havuzların aktivitesinin hangi oranda etkili olduğu bilinmemektedir. Vang ve ark.(7) tarafından fokal lezyon oluşumundan sonra duysal ve motor korteksin yeniden yapılanmasını izah eden üç mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar;

sağlıklı bireylerde mevcut ancak fonksiyonel olarak inaktif olan yolların üzerindeki inhibisyonun fokal lezyon sonrası ortadan kalkması, canlı nöronlardan liflerin filizlenmesi ve yeni sinapslar oluşturması, santral sinir sisteminin yeni fonksiyonel yollar sağlamaya eğilimli olmasıdır. Bu sistemlerden herhangi birinin tahrip olması durumundan diğerlerinin onun eksikliğini telafi ettiği ifade edilmiştir.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ile birlikte, inme sonrası paralizinin düzelme döneminde metabolik aktivitenin arttığı beyin bölgelerinin tespiti mümkün olmuştur. Literatürde inme sonrası fonksiyonel düzelmenin takibi için Pozitron Emisyon Tomografi (PET), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Transkranyal Dopler Ultrasonografi (TCD) ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur(4,20,30,41,43,49,50,51). Bu çalışmalarda, inme sonrası kortikal aktivitenin sadece paratik tarafın karşısındaki sensorimotor kortekste değil aynı zamanda aynı tarafın sensorimotor korteksinde, premotor alanda, supramotor alanda ve pariyetal kortekste de olduğu ifade edilmektedir. Caramia ve ark.(50) hemisferik inmesi olan 14 hastayı TMS ve TCD ile inme sonrası ilk 48 saat içinde ve altıncı ayın sonunda değerlendirdikleri çalışmalarında, elde ettikleri sonuçları 20 sağlıklı kontrol vakası ile kıyaslamışlardır. Bu çalışmada hem TMS hem de TCD ile paratik elle aynı taraflı olan sağlam hemisferin aktivite artışını ortaya koymuşlardır. Marshall ve ark.(43) ise subkortikal beyaz cevher infarktı ve paramedian pons infarktı olan sekiz hasta ile yaptıkları PET çalışmalarında lezyonun karşı tarafında sensorimotor korteks, prefrontal korteks, lezyonla aynı tarafta posterior pariyetal korteks ve anterior singulat korteks aktivitesinin artmış olduğunu gözlemişlerdir. Tüm bu nörogörüntüleme yöntemleri, inme sonrası nöroplastisiteyi göstermede oldukça başarılıdır(52). Ancak TMS dışındaki tetkikler inme sonrası erken dönemde, hangi hastaların daha iyi prognoza sahip olacaklarının tahmini açısından çok fazla belirleyici bilgi sağlamamaktadır. Oysa inmenin başlangıcında ileri derecede paralizisi olan hastaların hangilerinde fonksiyonel olarak daha iyi bir düzelme olacağını saptanabilmesi, tedavi ve rehabilitasyon programının planlanması açısından oldukça büyük fayda sağlayabilir.

TMS testi insanda motor yolların değerlendirilmesi amacıyla en çabuk uygulanabilen, en güvenli ve ağrısız yöntem olarak kabul edilmektedir(3,22,24,31,47,53). Objektif ve güvenilir veriler sağlamaktadır ve inmeli



hastalarda kolayca uygulanması mümkündür. TMS çalışmalarından önce elektriksel transkranyal beyin stimülasyonu ile çalışmalar yapılmıştır. Fakat elektriki stimülasyonun aşırı derecede ağrılı olması nedeniyle zamanla yerini ağrısız ve güvenilir olan manyetik stimülasyon çalışmalarına bırakmıştır(21,24,31,53,54). Her iki metod da uyarım sonrası oluşan kas aktivasyonunun latansını ölçmektedir(22). Bu latans değeri, uyarımın kortikospinal aksonları ve periferik sinirleri aşması için gerekli olan süredir. Manyetik stimülasyon ile elde edilen latans değeri elektrik stimülasyona kıyasla 1-2 msn daha uzundur(23). Berardelli ve ark.(33) elektrik ve manyetik stimülasyonun inme ve motor nöron hastalıklarında kullanımını kıyasladıkları çalışmalarında kortikospinal lezyonlu hastalarda manyetik stimülasyon çalışmalarının daha güvenilir bilgi sağladığını ifade etmişlerdir. Bunun nedeni de manyetik stimülasyon ile elde edilen potansiyellerin tekrarlanabilir olmasına ve manyetik stimülasyonun aynı anda daha büyük sayıda piramidal lifleri uyarabilmesine bağlanmıştır. Buna rağmen, inme sonrası prognozun erken tahmini için kortikospinal yolun değerlendirilmesi maksadıyla günümüze değin yapılan TMS çalışmaları birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur(3,5,7-9,18,19,55). Bu çelişkili sonuçlar farklı çalışmalarda latans, amplitüd, SMİZ, uyarılabilirlik eşiği gibi farklı MUP parametrelerinin kullanılmış olması ve bazı çalışma gruplarının hemorajik, iskemik lezyonlu veya supratentoryal, infratentoryal lezyonlu hastaları aynı anda içermesinden kaynaklanmış olabilir.

Bizim çalışmamıza, tamamında OSA sulama alanı iskemisi nedeniyle inme gelişmiş olan 16'sı erkek, 24'ü kadın, toplam 40 hasta dahil edilerek homojen bir çalışma grubu oluşturmak amaçlandı. Kırk hasta ilk TMS testine göre MUP yanıtı elde edilebilenler ve edilemeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Onaltı hastada (%40) ilk TMS tetkiki ile MUP yanıtı kayıtlanamazken 24 hastada (%60) kaydedilebildi. MUP yanıtı elde edilebilen 24 hastanın da 16'sında (%40) normal SMİZ, sekizinde (%20) uzun SMİZ tespit edildi. MUP yanıtının gecikmesi veya elde edilememesinin nedenleri Caramia ve ark.nın(22) çalışmasında; kortikospinal yollar boyunca gelişen demyelinizasyon nedeniyle uyarı yayılımındaki blok, motor kortekste lezyona bağlı lif kaybı, kortikal ve spinal motor nöronlar arasında uyarı iletimindeki aksaklıklar, kortikal motor nöronların istirahat membran potansiyel değişiklikleri olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda, tüm hastaların inme sonrası 2-4. günler arasında ilk TMS testi yapıldı ve birinci ayın sonunda tekrarlandı. Hastaların ilk TMS testinde sağlıklı hemisferlerinden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri, 15 sağlıklı bireyden iki yanlı TMS tetkiki sonucu elde edilen verilerle oldukça uyumlu bulundu. Daha önce yapılmış TMS çalışmalarında da sağlam hemisferden elde edilen MUP değerlerinin sağlıklı bireylerden elde edilen verilerle uyumlu olduğu bildirilmiştir(7,44). Hömberg ve ark.nın(44) , 51 inmeli hasta ile yaptıkları TMS çalışmasında, hastaların sağlam hemisferlerinden ve sağlıklı bireylerden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Ancak lezyonlu hemisferden elde edilen MUP latansı ve SMİZ değerleri sağlam hemisfere kıyasla belirgin derecede daha uzun, MUP amplitüdü ise daha düşük bulunmuştur. Ayrıca TMS testinin, fonksiyonel motor defisit düzeyini, nörogörüntüleme yöntemlerinden daha iyi yansıttığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da lezyonlu hemisferden elde edilen MUP latansı ve SMİZ değerleri bir ay arayla yapılan her iki tetkikte de sağlam hemisferden ve sağlıklı bireylerden elde edilenlere kıyasla anlamlı derecede uzun ve MUP amplitüd değerleri belirgin olarak düşük bulundu.

Motor korteks ve kortikospinal yolların tutulumu ile seyreden beyin damar hastalıklarında nöronal fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen nöronal uyarılabilirlik değişiklikleri olduğu bilinmektedir(5,56). Hedef kastan 40 mikrovolt değerinde bir aksiyon potansiyeli elde etmek için gerekli olan minimal enerji uyarılabilirlik eşiği ( UE ) olarak ifade edilir. İnme hastalarında lezyonlu hemisferden MUP elde edilebilmesi için gerekli olan eşik uyarı değeri yükselmekte, MUP kaydı için gerekli stimulus şiddeti artmakta veya hiç MUP kaydı yapılamayabilmektedir(5,18,19,40,44). Bu değişiklikler kortikal veya kortikospinal yolların hücre kaybindan veya hücre membranının UE'nin yükselmesinden kaynaklanmaktadır. İnme sonrası UE ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda lezyonlu hemisferin uyarılabilirliğinin sağlam hemisferden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir(5,18). Catano ve ark.(19), UE'nin inme prognozundaki değerini belirlemek için 60 iskemik inme hastası ve 30 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmalarında inme sonrası 7, 30 ve 90. günlerde ortalama UE değerlerini hesaplamışlardır. Doksanıncı günde iyi prognoz gösteren hastalarla kötü prognoz gösterenlerin UE değerlerini kıyaslamışlardır. İnme hastalarında ilk günlerde UE'nin yüksek olduğunu, ancak iyi prognoz gösteren



hastaların ortalama UE'nin kötü prognoz gösterenlere göre 30. ve 90. günde daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca lezyon lokalizasyonunun 7, 30, 90. günlerdeki UE değeri üzerine etkili olmadığını ifade etmişlerdir. Ancak TMS testi sırasında hastanın mental fonksiyonları, hedef kasta kasının olması, verilen stimulusun şiddeti, kullanılan koilin boyutları ve akımın yönü gibi birçok faktör UE'ni etkiler(26,33). Bu kadar çok değişkenden etkilenmesi UE'nin inme prognozundaki belirleyiciliğini azaltmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda, UE'deki değişikliklerden ziyade ilk TMS testinde MUP yanıtının olup-olmaması ile ve SMİZ'nin süresi ile klinik düzelme arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmamızda başlangıçta MUP cevabı kayıtlanabilen 24 hastanın, dördüncü ayın sonunda OSA skalası, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skorlarındaki düzelme oranları, MUP cevabı kayıtlanamayan 16 hastaya kıyasla belirgin derecede daha iyi bulundu. Ancak ilk TMS testinde uzun SMİZ saptanan sekiz hasta ile normal SMİZ saptanan 16 hasta arasında klinik düzelme açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlk TMS testiyle MUP cevabı elde edilemeyen 16 hastanın altısı (%37) dört aylık takip süresinde öldü. Bu hastaların dördü ilk bir ay içerisinde ve nörolojik kötüleşme nedeniyle kaybedildi. İki ise birinci aydan sonra akciğer enfeksiyonuna sekonder gelişen septisemi sebebiyle öldü. Buna rağmen MUP yanıtı kayıtlanabilen 24 hastalık grupta ise yalnız iki hasta (%8), birinci aydan sonra ve akciğer enfeksiyonuna sekonder gelişen septisemi nedeniyle öldü. MUP kaydedilebilen hasta grubunda hiçbir hasta nörolojik kötüleşme nedeniyle kaybedilmedi. TMS testiyle inme sonrası ilk günlerde MUP yanıtının elde edilebilir olması iyi klinik düzelme ile, MUP yanıtının elde edilememesi ise yüksek mortalite ve morbidite riski ile ilişkili olarak değerlendirildi.

Günümüze değin TMS tetkikinin inme sonrası prognostik değeri ile ilgili en geniş hasta popülasyonlu çalışma Heald ve ark.(5,40) tarafından yapılmıştır. Yüzonsekiz iskemik inmeli hastayı 12 ay boyunca izledikleri çalışmalarında motor korteksin ve servikal köklerin stimülasyonu ile pektoralis major, biceps brakli ve tenar kaslardan yüzeysel elektrodlarla MUP kayıtlamışlardır. İlk TMS testini inme sonrası ilk 72 saat içerisinde ve kontrol tetkikini ise 12. ayın sonunda yapmışlardır. İnme sonrası lezyonlu hemisferin TMS ile kortikal uyarılabilirlik eşiğinin yükseldiğini ifade etmişlerdir. Heald ve ark.(5) ilk TMS testi ile MUP kaydedilebilen hastalarda fonksiyonel düzelmenin daha iyi

olduğunu, MUP cevabının yokluğunun ise kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. İstirahatte yaptıkları ilk TMS tetkikinde yanıt alamadıkları 19 (%16 ) hastadan hedef kasın fasilitasyonu ile MUP kayıtlayabilmişlerdir. Hedef kasın istemli kasısı sırasında yapılan TMS testinde MUP latansının kısaldığı ve amplitüdünün yükseldiği bilinmektedir(16,26,33,35). Bizim çalışma grubumuzda, hedef kasa istemli aktivite yaptırmak için yeterli bilinç düzeyine sahip olmayan hastalar mevcuttu. Hastaların bir kısmına fasilitasyon yaptırıp diğerlerine yaptırmamanın elde edilecek olan MUP verilerinin homojenliğini bozacağı düşünülerek hiçbir hastaya TMS tetkiki sırasında fasilitasyon yaptırılmadı.

Heald ve ark.nın(5) çalışmasında 118 hastanın 42'si (%36) 12 aylık takip süresinde ölmüştür. Bizim çalışmamızda ise dört ay gibi daha kısa bir süre takip edilen hastaların %20'si kaybedildi. Eğer takip süresini daha uzun tutsaydık bu oran daha yüksek olabilirdi. Ancak dördüncü aydan sonra kaybedilen hastaların ölüm nedenleri nörolojik kötüleşmeden ziyade yetersiz bakıma ve enfeksiyon gibi sekonder faktörlere bağlı olacağından ve inme sonrası maksimal motor fonksiyonel düzelmenin ilk dört ay içerisinde gerçekleşmesinden dolayı dört aylık takip süresinin yeterli olacağı düşünüldü. Ayrıca iskemik inme sonrası hastaların mobilite sorunları nedeniyle takip için kontrole getirilmedikleri de birçok çalışmacı tarafından ifade edilmiştir(3,5,8,40). Heald ve ark.nın çalışmasında da 12 aylık takip süresinin sonunda sağ kalan 76 hastadan sekizi ( %10.5 ) kontrole getirilmemiştir. Bu oran Araç ve ark.nın(8) çalışmasında %22'leri bulmuştur. Kontrole getirilmeyen hastaların klinik durumlarının daha ağır olma ihtimali gözönünde bulundurulursa prognoz çalışmalarının sonucunu nasıl etkileyebileceği tahmin edilebilir.

Heald ve ark.(5), SMİZ için normalin üst sınırını 9,2 msn olarak kabul ettikleri çalışmalarında hastalarının %6'sında uzun SMİZ tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise SMİZ üst sınırı 8.5 msn olarak hesaplandı ve hastalarımızın %20'sinde uzun SMİZ bulundu. SMİZ, kortikal stimülasyon ile elde edilen MUP latansı ile periferik sinir ileti süresinin farkı alınarak hesaplanmaktadır. SMİZ'ni hesaplamak için iki yöntem mevcuttur: Birinci ( direkt ) yöntemde servikal veya lomber köklerin manyetik stimülasyonu ile elde edilen periferik sinir ileti süresi kortikal stimülasyonla elde edilen total ileti süresinden çıkartılır. İkinci ( indirekt ) yöntemde ise kaydedilen kasın M yanıtı ve F latansı değerleri ölçülerek "SMİZ = Total motor ileti zamanı - ( F latansı + M latansı

- 1 ) / 2" formülü kullanılır. Booth ve ark.(24), direkt formülle hesaplanan SMİZ değerlerinin indirekt formülle hesaplanandan daha uzun bulunduğunu ifade etmişlerdir. Bunun nedeninin TMS ile köklerin uyarılması durumunda elde edilen periferik iletimin hem sinaptik hem de periferik sinir ileti sürelerini kapsamamasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Heald ve ark.nın(5) çalışmalarında SMİZ direkt yöntemle hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise "SMİZ = Total motor ileti zamanı - ( F latansı + M latansı - 1 ) / 2" formülü kullanılarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda indirekt formülün kullanılmış olması SMİZ'nin daha kısa olmasına ve dolayısıyla daha fazla sayıda hastada uzun SMİZ saptamamıza neden oldu. Bu nedenle de Heald ve ark.nın(5) yaptıkları çalışmada normal SMİZ değerlerine sahip hastaların fonksiyonel düzelmelerinin uzamış SMİZ değerlerine sahip hastalara göre daha iyi olmasına rağmen bizim çalışmamızda gecikmiş ve normal SMİZ değerlerine sahip hastalar arasında fonksiyonel düzelme açısından önemli bir istatistiksel farklılık saptanmadı.

Pennisi ve ark.(3), OSA sulama alanı iskemisine bağlı inme gelişmiş 15 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaları bir yıl gibi uzun bir süre izlemişlerdir. Hastalara ilk 48 saat içerisinde ve birinci yılın sonunda TMS testi uygulamışlardır. İlk TMS testi ile hiçbir hastada MUP kayıtlanamazken birinci yılın sonunda altı hastada MUP yanıtı kayıtlanabilmişlerdir. Hastaların disabiliteleri nedeniyle kontrole gelememelerinden dolayı bu uzun takip süresi boyunca kontrol TMS testi uygulamamışlardır. Bu çalışmada inmenin erken döneminde MUP yanıtının kayıtlanamamasının kötü fonksiyonel düzelme ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca birinci yılın sonunda motor fonksiyonda düzelme ile MUP yanıtının elde edilebilirliği arasında paralellik saptanmıştır. İlk TMS testinin lezyon etrafının ödemli olduğu ilk 48 saat içerisinde yapılmış olması nedeniyle, birinci yılın sonunda MUP kayıtlanabilen hastaların en azından bir kısmında, ilk TMS testiyle MUP kaydının yapılamamasının lezyon etrafındaki ödeme bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Traversa ve ark.(6) da lezyon etrafındaki ödem nedeniyle uyarılabilme eşiğinin yükseldiğini, buna bağlı olarak kısmi veya tam ileti bloğunun gözlemlendiğini ifade etmişlerdir. Bu olasılık gözönünde bulundurularak bizim çalışmamızda, inme sonrası 2-4. günler arasında yapılan ilk TMS tetkiki birinci ayın sonunda sağ kalan 36 hastada tekrarlandı. İlk TMS tetkikinde MUP elde edilemeyen 16 hastanın üçünde bir ay sonra yapılan ikinci tetkikte düşük amplitüdü, uzun latanslı MUP

kayıtlandı. Ancak lezyonlu ve sağlıklı hemisferlerden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ yanıtlarında bir ay arayla yapılan iki tetkik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Escudero ve ark.(18), 50 hastaya akut iskemik inme sonrası ilk hafta içerisinde TMS testi uygulamışlardır. Hastaları altı ay takip ederek düzelme açısından klinik skalalarla ( Medical Research Council Scale, Canadian Neurological Scale, Barthel Index ) değerlendirmişlerdir. 50 hastanın 20'sinde (%40) ilk TMS tetkikinde MUP yanıtı elde edememişlerdir. Kalan 30 hastanın 13'ünde (%26) de uzun SMİZ saptanmıştır. MUP elde edebildikleri hasta grubunun prognozunu daha iyi bulmuşlardır. MUP kaydedilebilmesinin başlangıçtaki kas gücünden ve Barthel indeksinden bağımsız olarak klinik düzelmeyi yansıttığını belirtmişlerdir. Ayrıca normal SMİZ olan hastaların prognozunda uzun SMİZ olanlara kıyasla daha iyi olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 40 hastanın 16'sında (%40) ilk TMS tetkikinde MUP elde edilemedi. MUP kayıtlanabilen 24 hastanın ise sekizinde (%20) uzun SMİZ saptandı. Escudero ve ark.nın ilk TMS testinde MUP kayıtlayamadıkları ve uzun SMİZ tespit ettikleri hasta oranları bizim çalışmamızdaki oranlarımızla hemen hemen aynıdır. Ancak bizim çalışmamızda normal ve uzun SMİZ olan hasta grupları arasında fonksiyonel düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Traversa ve ark.(6), ilk kez inme geçiren 20 hastayı dört ay boyunca izledikleri çalışmalarında, nörorehabilitasyon uygulanan hastaları beş ayrı seansta klinik ve elektrofizyolojik açıdan değerlendirmişlerdir. Dört aylık izlem süresi boyunca klinik ve nörofizyolojik düzelmelerin birbirine paralel seyretmediğini, TMS testiyle elde edilen MUP değerlerinde gözlenen düzelmelerin, klinik düzelmelerin önünde seyrettiğini rapor etmişlerdir. İstirahat sırasında erken dönemde MUP yanıtlarının elde edilebilir olmasının kortikal motor nöronların daha iyi senkronize olmalarından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Bu durum da daha iyi bir prognoz beklentisi ile uyumlu bulunmuştur. Byrnes ve ark. (48), subkortikal iskemili 20 hasta ile yaptıkları TMS çalışmasında kortikomotor bağlantılarda inme sonrası fonksiyonel reorganizasyon olduğunu ifade etmişlerdir.

Rapisarda ve ark.(17), 26 akut iskemik inme hastasını 14 gün izleyerek yapmış oldukları çalışmalarında hastaların %42.6'sında MUP cevabı elde etmişler ve MUP amplitüdünün prognostik değerinin latenstan daha üstün olduğunu ifade etmişlerdir.

Ancak MUP amplitüdünün çok değişken olduğu, aynı hastanın aralıklı ölçümlerinde bile çok farklı amplitüd değerlerinin elde edildiği bilinmektedir (26,28,33,34). Eisen ve ark.(34), yaşı bağlı amplitüd değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında; beyin damar hastalığı, motor nöron hastalığı, multiple skleroz, kompresif myelopatide MUP latans gecikmesinin gözlendiğini, Parkinson ve Huntington hastalığında ise amplitüdün düştüğünü ifade etmişlerdir. Bu çalışmada, 20 stimülasyon sonucu elde edilen en yüksek MUP amplitüd değerinin kabul edilmesi önerilmektedir fakat TMS tetkiki her ne kadar zararsız olsa da bu kadar çok stimülasyonun hasta için oldukça rahatsız edici olacağı da bir gerçektir. TMS çalışması sırasında hastanın hedef kasına istemli kası yaptırılması MUP amplitüdünü belirgin bir şekilde değiştirirken, latans üzerine pek fazla etkili değildir(28). MUP amplitüdü stimülasyonun yeri, akımın şiddeti, hedef kasın kasılı olup-olmaması, koilin tipi ve pozisyonu gibi faktörlerle önemli derecede değişiklik gösterebileceği için amplitüd yerine latansın kullanılması veya amplitüdün latans ile birlikte kullanılmasının daha güvenilir olacağı çeşitli çalışmacılar tarafından ifade edilmiştir(3-5,7,8,33,34). Bu nedenle ilk TMS testinde hastalarımızın %60'ından MUP kayıtlayabildiğimiz çalışmamızda yalnız MUP amplitüdü değil MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri birlikte kullanıldı.

Vang ve ark.(7), OSA sulama alanında gelişen iskemiye bağlı akut inmeli 38 hasta ile yapmış oldukları çalışmalarında klinik ve elektrofizyolojik düzelmenin ilişkinini vurgulamışlar ve TMS testinin akut iskemik inme sonrası iyi bir prognostik belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir. Hastaların inme sonrası ilk günde ve 14. günde TMS tetkikini yapıp, klinik durumlarını Modifiye Kanada Nöroloji Skalası, Barthel İndeksi ve Rankin Skalası ile değerlendirmişlerdir. Çalışmaları hastalarının tamamında OSA sulama alanında iskemi gelişmiş olması ve hasta sayısı açısından bizim çalışmamıza oldukça benzerdir. Ancak bu çalışmada ve Rapisarda ve ark.nın(17) çalışmasında kullanılan 14 günlük takip süresi iskemik inme sonrasındaki prognozu değerlendirmek için oldukça kısadır. Ayrıca bu çalışmada ondördüncü günde elde edilen MUP cevaplarının birinci güne göre daha iyi olması nöroplastisiteye bağlı elektrofizyolojik düzelmeye ilişkilendirilmiştir. Oysa kortikal nöroplastisitenin aylar, hatta daha fazla zaman alacak uzun bir süreç olduğu bilinmektedir(20). Bu çalışma grubunun ondördüncü günde elde ettikleri MUP yanıtlarının birinci gündeki yanıtlardan daha iyi olmasının nedeni, ilk



günlerde iskemik doku etrafında mevcut olan ödem nedeniyle MUP kayıtlama güçlüğü olabilir.

Trompetto ve ark.(4), iskemik ve hemorajik inmeli 21 hasta ile yaptıkları TMS çalışmasında, inme sonrası ilk günlerde MUP cevabının elde edilememesinin motor düzelme için kötü prognostik değere sahip olduğunu, ancak çok az sayıda da olsa MUP cevabı elde edilemeyen hastalarda gözlenen iyi prognoz, MUP yokluğunun olumsuz prognostik değerini azalttığını ifade etmişlerdir. MUP kaydı elde edemedikleri fakat buna rağmen iyi prognoz gösteren üç hastalarının normal taraflarından kayıtladıkları MUP yanıtlarının da çok düşük amplitüdü olduğunu ve uyarılabilirlik eşliğinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Oysa, lezyonlu hemisferin inhibitör uyarılarının ortadan kalkması ile sağlam hemisferin uyarılabilirliğinin arttığı bilinmektedir. Bu durumda bir hemisfer ne kadar hasarlı ise karşı hemisfer o derecede daha fazla uyarılabilir olacaktır. Böylece lezyonlu hemisferden cevap elde edilemeyen hastaların sağlam hemisferlerinin stimülasyonu ile karşı hemisferin inhibitör etkisi ortadan kalktığı için hem uyarılabilirlik eşliğinin daha düşük olduğu hem de daha yüksek amplitüdü potansiyeller kaydedilebildiği değişik çalışmalarda ifade edilmiştir(5,6,19). Ancak, kortikal uyarılabilirlik eşliğinin kişiden kişiye değişik olduğu ve MUP cevabı kayıtlanamayan ancak iyi prognoz gösteren hastaların istirahatte zaten yüksek olan uyarılabilirlik eşiklerinin inmeye bağlı bir miktar daha yükseldiği ve verilen stimulusun kortikomotor-nöronları aktive edemediği ve MUP yanıtının bu yüzden kayıtlanamadığı düşünülmüştür. Başlangıçta MUP cevabı elde edilemeyen ve daha sonra iyi motor düzelme gösteren bu üç hastanın birinin beyin görüntülemesinin olmaması, birinin hemorajik, diğerinin iskemik inme hastası olması varılan bu sonucun güvenilirliğini gölgelemektedir.

Aynı taraflı ekstremiteler kaslarına inen motor yolların varlığı uzun süredir bilinmektedir (4). TCD , fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları ile paratik elin hareketi sırasında ipsilateral kortikal kan akım hızlarında artış olduğu gözlenmiştir(30,46,50-52). Bu yolların tüm piramidal liflerin %8-10'u kadar olduğu ifade edilmiştir. İnme sonrası sağlam hemisferdeki hasarlanmamış bu inen liflerin fonksiyonel motor düzelme üzerine olan etkisi birçok metabolik ve nörogörüntüleme çalışmasında incelenmiştir(4,45,57). Bu konuda yapılan TMS çalışmalarında ipsilateral MUP cevaplarının fonksiyonel düzelmesi kötü olan hastalarda iyi olanlardan daha kolay ve yüksek amplitüdü elde edildiğini

ortaya koymuştur(45). Alagona ve ark.(57), 16 sağlıklı birey ve 25 OSA sulama alanı iskemili hastada yaptıkları TMS çalışmalarında sağlıklı bireylerin hiçbirinden istirahat sırasında sağlam hemisferin stimülasyonu ile ipsilateral MUP yanıtı elde edemezken inmeli hastaların 15'inden istirahatte ipsilateral MUP kayıtlayabilmışlardır. Netz ve ark.(45), 12 sağlıklı birey ve 15 iskemik inmeli hasta ile yaptıkları çalışmalarında; inme sonrası erken dönemde sağlam hemisferin ipsilateralinden MUP kaydının çok nadir gerçekleştirilebilmesine rağmen inme sonrası geç dönemde hemen hemen tüm hastalardan sağlam hemisferin ipsilateralinden MUP kayıtlanabildiğini ifade etmişlerdir. Ipsilateral MUP yanıtının iyi ve kötü prognozlu hastalar arasında farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir. Bu nedenle ipsilateral projeksiyonların fonksiyonel düzelme açısından çok düşük bir öneminin olduğunu belirtmişlerdir. Ipsilateral cevapların, defisiti kompanse etmek maksadıyla yeni sinapsların oluşmasından ziyade, normalde lezyonlu hemisfer tarafından suprese edilen sağlıklı hemisferin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hasta grubunun lezyonlu hemisferinin ortalama stimülasyon eşliğini de sağlıklı bireylerden daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Ipsilateral cevapların normalde suprese olan motor yolların disinhibisyonuna bağlı olduğu ifade edilmiştir.

Bazı çalışmalarda hemiparalik hastalarda yalnızca üst ekstremiteden MUP kaydının prognoz değerlendirmesi için yeterli olmayacağı ileri sürülmüştür. Bu nedenle paratik tarafta hem alt hem de üst ekstremitelerden MUP kaydı önerilmiştir. Ancak alt ekstremitelerde kullanılan kayıt noktalarının kortikal uyarı noktasına olan uzaklığı, alt ekstremitelerle ilgili motor korteksin derin yerleşimi gibi teknik nedenlerle bazı sağlıklı bireylerde dahi alt ekstremitede kaydı ile MUP cevabının elde edilmesinde zorluk yaşanmaktadır(6,22,24). Caramia ve ark.(22), TMS testinde cihazın verebildiğinden daha yüksek stimülasyon şiddeti gerekli olduğundan dolayı bacak kaslarında populasyonun %20'sinde MUP kaydedilemediğini ifade etmişlerdir. Bu durumun, prognostik değerlendirme amacı ile yapılan çalışmamızda değerlendirme hatasına yol açabileceği düşünülerek yalnız üst ekstremiteden abduktör pollicis brevis kaydı ile TMS testi yapıldı. Ayrıca tamamı OSA sulama alanı iskemisine bağlı gelişmiş inmeli hasta grubumuzda alt ekstremitesinde üste nazaran daha ağır düzeyde parezisi olan hasta bulunmamaktaydı.



TMS'un inme sonrası prognozun değerlendirmesinde kullanılabileceğini ifade eden çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Van Rijckevorsal-Hartman ve ark.(55), 27 hastayı altı ay süreyle takip ederek yaptıkları çalışmalarında, Zgur ve ark.(9), 18 hastayı üç ay süreyle takip ederek yaptıkları çalışmalarında TMS testinin prognostik değerinin olmadığını ancak fonksiyonel ve elektrofizyolojik düzelmelerin birbirine paralel bir seyir gösterdiğini ifade etmişlerdir. Araç ve ark.(8), 19'u iskemik, 8'i hemorajik olmak üzere toplam 27 hastayı altı ay süreyle izledikleri TMS çalışmalarında inmenin erken dönemlerinde MUP sonuçlarının klinik ile uyumlu olduğunu vurgulamışlardır. Ancak üçüncü ve altıncı ayda yaptıkları tetkiklerde MUP yanıtı elde edebildikleri ve edemedikleri hasta gruplarının fonksiyonel motor düzelmelerinde herhangi bir farklılık olmadığını ifade etmişlerdir. Bu çalışmalarda takip sırasında çalışmadan ayrılan hastalar mevcuttur, iskemik ve hemorajik hastalardan oluşan çalışma grupları oldukça heterojendir. Bu nedenle, çalışmamıza yalnızca OSA sulama alanı iskemisine bağlı gelişen akut inmeli hastalar dahil edilerek homojen bir grup oluşturmak ve daha güvenilir sonuçlara ulaşmak amaçlandı.

Kortikal motor nöronların iskemisi, bu yapıların parsiyel veya total, geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hasarına yol açmaktadır. Klinik düzelme beyin plastisitesine; kortikal yeniden organizasyona, kollateral filizlenme ve yeni sinapsların oluşumuna, mevcut ancak fonksiyonel olarak inaktif olan yolakların devreye girmesine bağlıdır. TMS tekniğinin uygulanması inmenin erken döneminde bu bağlantıların durumu hakkında fikir verebilmektedir. TMS, akut iskemik inmeden sonraki erken dönemde daha az lezyonu olan, klinik düzelme şansı yüksek olan hastaları ayırdetmemiz için imkan tanımaktadır. Bu ayrımı klinik yöntemlerle yapmak mümkün değildir. Çalışmamızın sonucunda, iskemik inmeli hastalarda klinik ve elektrofizyolojik düzelmelerin birbirine paralel seyrettiği, TMS testi ile MUP elde edilememesinin iskemik inme hastaları için kötü bir prognostik gösterge olduğu ve TMS'nin bu maksatla akut iskemik inmeli hastalarda prognoz değerlendirmesi için kullanılabileceği saptandı.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde OSA sulama alanı iskemisine bağlı inme nedeni ile izlenen 40 hasta ve 15 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada, OSA sulama alanı iskemisine bağlı gelişen akut inmeli vakalarda TMS testinin prognostik değeri araştırıldı. Motor yolların değerlendirilmesinde, İnvaziv olmayan, güvenilir ve ağrısız bir yöntem olan TMS testinin kullanıldığı bu çalışmada;

-OSA sulama alanı iskemisine bağlı inme gelişmiş 40 hastanın %40'ında ilk TMS tetkikinde MUP kaydedilemedi.

-İlk TMS tetkikinde hastaların %40'ında normal SMİZ ve %20'sinde uzun SMİZ değerleri saptandı.

-Bir ay arayla yapılan iki TMS tetkikinde sağlam ve lezyonlu hemisfer stimülasyonları ile elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

-İlk TMS tetkikinde hastaların sağlam hemisferlerinden elde edilen MUP latansı, amplitüdü ve SMİZ değerleri sağlıklı 15 bireyden iki yanlı elde edilen verilerle uyumlu bulundu.

-Her iki TMS tetkikinde de lezyonlu hemisferden elde edilen MUP latansı ve SMİZ değerleri sağlam hemisferden elde edilenlere kıyasla uzun ve MUP amplitüd değerleri düşük bulundu.

-Dört aylık takip süresinin sonunda ilk TMS testinde MUP cevabı elde edilebilen grubun OSA skalası, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skorlarındaki düzelme MUP kayıtlanamayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulundu.

-İlk TMS testinde normal ve uzun SMİZ saptanan hasta grupları arasında klinik düzelme açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.



## ÖZET

Beyin damar hastalıkları, kalp hastalıkları ve kanserden sonra dünyada üçüncü sıklıkta ölüm nedenidir. İskemik inmeler tüm beyin damar hastalıklarının %85'ini oluşturur. İskemik inmelerin büyük bir bölümünü de OSA oklüzyonları meydana getirir. OSA tıkanmasına bağlı gelişen iskemik inmelerin mortalitesi oldukça yüksektir. İskemik inmenin erken döneminde, hastanın fonksiyonel düzelmesinin hangi düzeyde olacağını bilmesi oldukça önemlidir. Birçok çalışmada, transkranyal manyetik stimülasyon testinin inme sonrası motor düzelmeye için iyi bir belirleyici olduğu ifade edilmişse de bunun aksini ileri süren çalışmalarda mevcuttur.

Bizim çalışmamızın amacı akut iskemik inme sonrası fonksiyonel motor düzelmeye açısından motor uyandırılmış potansiyelin prognostik değerini araştırmaktır. Çalışmaya 15 sağlıklı birey ve OSA oklüzyonuna bağlı gelişmiş ilk inmeli 40 hasta dahil edildi. İlk transkranyal manyetik stimülasyon testi inme sonrası iki ve dördüncü günler arasında gerçekleştirildi ve birinci ayın sonunda tekrarlandı. Transkranyal manyetik stimülasyon testi motor uyandırılmış potansiyel cevabının mevcudiyetini saptamak ve santral motor ileti zamanını değerlendirmek için uygulandı. Hastaların fonksiyonel motor kapasiteleri inme sonrası ilk dört gün içerisinde ve dördüncü ayın sonunda yapılan OSA skalası, Barthel indeksi ve NIH-NINDS skoru ile değerlendirildi. Dört aylık takip süresinde ilk testte MUP yanıtı elde edilebilen ve edilemeyen hasta gruplarının, normal ve uzun santral motor ileti zamanı saptanan hasta gruplarının klinik düzelmeleri kıyaslandı.

İlk TMS testinde, 16 hastada (%40) motor uyandırılmış potansiyel kaydedilemedi. Sekiz hastada (%20) uzun santral motor ileti zamanı ve 16 hastada (%40) normal santral motor ileti zamanı saptandı. Bir ay arayla yapılan iki transkranyal manyetik stimülasyon testinde sağlıklı ve lezyonlu hemisferlerden elde edilen motor uyandırılmış potansiyel latansı, amplitüdü ve santral motor ileti zamanı değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak her iki tetkikte lezyonlu hemisferden elde edilen ortalama motor uyandırılmış potansiyel latansı ve santral motor ileti zamanı değerleri sağlıklı hemisfere kıyasla uzun ve ortalama motor uyandırılmış potansiyel amplitüd değeri düşük bulundu. İlk TMS testinde motor uyandırılmış potansiyel kayıtlanabilen hasta grubunun dördüncü ayın sonundaki klinik düzelmesi kayıtlanamayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulundu ( $p < 0,001$ ). Ancak normal ve uzun santral motor ileti zamanına sahip hasta grupları arasında klinik düzelleme açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Bizim verilerimiz inme sonrası erken dönemde transkranyal manyetik stimülasyon ile motor uyandırılmış potansiyel elde edilememesinin kötü bir prognoz belirleyicisi olduğunu ortaya koydu. Ancak uzun santral motor ileti zamanı ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

**Anahtar Kelimeler:** Transkranyal manyetik stimülasyon, inme, prognoz

**PROGNOSTIC VALUE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION  
IN ACUTE STROKE DUE TO MIDDLE CEREBRAL ARTERY  
INFARCTION  
SUMMARY**

Cerebrovascular diseases are the third commonest cause of death, after heart disease and cancer. Ischemic strokes are 85% of all cerebrovascular diseases. Middle cerebral artery occlusion accounts the most of ischemic strokes. The mortality rate of ischemic strokes due to middle cerebral artery infarctions is extremely high. It is important to know the quality of motor recovery in the early stages of ischemic stroke. Transcranial magnetic stimulation has been proposed to predict motor outcome after stroke in many studies but the results remain inconsistent.

The aim of our study is to determine the value of motor evoked potential as a prognostic indicator of clinical outcome in acute ischemic stroke. Fifteen healthy subjects and 40 patients with a first acute ischemic stroke involving middle cerebral artery territory, were included in our study. The first transcranial magnetic stimulation tests were performed between 2-4. days of ischemic stroke and the second transcranial magnetic stimulation tests were performed one month later. Transcranial magnetic stimulation was used to determine the presence of motor evoked potential and to measure the central motor conduction time. Motor functions of the patients was assessed by MCA scale, Barthel index, and NIH-NINDS score in the first four days after stroke and four months later.

In 16 patients (40%), motor evoked potential was absent in the first transcranial magnetic stimulation test. Delayed central motor conduction time was found in eight patients (20%), and normal central motor conduction time was found in 16 patients (40%). There was no significant difference in mean amplitude, latency and central motor conduction time values measured in healthy and lesioned hemispheres between the two transcranial magnetic stimulation evaluations. The mean latency of motor evoked potential and central motor conduction time were longer in lesioned hemispheres of patients than the healthy hemispheres and mean amplitude of motor evoked potential was significantly lower in lesioned hemispheres of patients than the healthy sides.

A better clinical outcome was observed at the end of the fourth month in the patients in whom there was recordable motor evoked potential in the first transcranial magnetic stimulation evaluation ( $p < 0,001$ ), but no significant difference was found in outcomes of patients with normal and delayed central motor conduction time ( $p > 0,05$ ).

Our data show that absence of motor evoked potential is a useful prognostic indicator for poor prognosis after ischemic stroke. But we could not find any relationship between delayed central motor conduction time and poor prognosis.

Key Words : Transcranial magnetic stimulation, stroke, prognosis



## KAYNAKLAR

- 1- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Sixth edition. United States of America: McGraw Hill Co,1997:777-829
- 2- Gilroy J ( Çeviri : R. Karabudak ). Temel Nöroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002:225-53
- 3- Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, de Noordhout AM, Delwaide PJ. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: Prognostic value for hand motor recovery. Stroke 1999;30:2666-70
- 4- Trompetto C, Assini A, Buccolieri R, Marchese R, Abruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. J Clin Neurophysiol 2000;111:1860-7
- 5- Heald A, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke: natural history of central motor conduction. Brain 1993; 116:1355-70
- 6- Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke: A brain stimulation study with focal magnetic pulses. Stroke 1997;28:110-7
- 7- Vang C, Dunbabin D, Kilpatrick D. Correlation between functional and electrophysiological recovery in acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:2126-30
- 8- Araç N, Sağduyu A, Binai S, Ertekin C. Prognostic value of transcranial magnetic stimulation in acute stroke. Stroke 1994;11:2183-6

- 9- Zgur T, Prevec TS, Golfar N. Correlation of motor evoked potentials to motor deficit during the recovery of ischemic stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87:102
- 10- Pietro Mazzoni, Lewis P.Rowland ( Çeviri:M. Özmenoğlu ). *Merritt's Nöroloji El Kitabı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:121-39
- 11- Hendricks HT, Zwarts MS, Pkat EF, Van Limbeek S. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1303-8
- 12- Gilman S, Newman SW ( Çeviri: Zileli T, Baysal Aİ ). *Manter ve Gatz'den klinik nöroanatomi ve nörofizyoloji'nin esasları*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 1989: 29-32
- 13- Özdemir YG, Bolay H, Dalkara T. Akut iskemik inmenin patofizyolojisi. *Kumral E ( Editör ). Akut iskemik inme'de*. İstanbul: Akal Ofset; 2000.s.55-69
- 14- Editorial. Plasticity after ischemic stroke studied by transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001;71:713-5
- 15- Biller J, Love BB, Marsh EE, Jones MP, Knepper LE, Jiang D et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1008-12
- 16- Eisen A. Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1992;3:65-80
- 17- Rapisarda G, Basting E, de Noordhout AM, Pennisi G, Delwarde RJ. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke* 1996;27:2191-6
- 18- Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, Trigo JL. Prognostic value of evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1854-9
- 19- Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:233-9
- 20- Feydy A, Carlier R, Brami AR, Bussel B, Cazalis F, Pierot L. Longitudinal study of recovery after stroke. Recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002;33:1610-7

- 21- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ. Non invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92
- 22- Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, Mariorenzi R, Zarola F, Bernardi G et al. "Excitability" changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81:243-50
- 23- Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallet M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial magnetic stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:81-9
- 24- Booth KR, Streletz LJ, Raab VE, Kerrigan JJ, Alaimo MA, Herbison GJ. Motor evoked potentials and central motor conduction: studies of transcranial magnetic stimulation with recording from the leg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:57-62
- 25- Ackermann H, Scholz E, Koehler W, Dichgans J. Influence of posture and voluntary background contraction upon compound muscle action potentials from anterior tibial and soleus muscle following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:71-80
- 26- Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:38-46
- 27- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Rudell AP, Cracco RQ, Lai KS et al. Measurement of the electric field induced into inhomogeneous volume conductors by magnetic coils: application to human spinal neurogeometry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:224-37
- 28- Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:251-6

- 29- Tofts PS, Branston NM. The measurement of electric field, and the influence of surface charge in magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:238-9
- 30- Cramer SC, Moore CI, Finklestein SP, Rosen BR. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct. *Stroke* 2000;31:668-71
- 31- Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:47-56
- 32- Berardelli A, Inghilleri M, Manfredi M, Zamponi A, Cecconi V. Cortical and cervical stimulation after hemispheric infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987;50:861-5
- 33- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neuron disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81:389-96
- 34- Eisen A, Siejka S, Schulzer M, Calne D. Age dependent decline in motor evoked potential ( MEP ) amplitude: with a comment on changes in parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:209-15
- 35- Dvorak J, Herdman J, Vohanka S. Motor evoked potentials by means of magnetic stimulation in disorders of the spine. *J Clin Neurophysiol* 1992;3:45-64
- 36- Bushnell CD, Johnston DCC, Goldstein LB. Retrospective assesment of initial stroke severitiy: Comparision NIH stroke scale and the Canadian neurological scale.*Stroke* 2001;32:656
- 37- Wiebers DO, Feigin VL, Brown RD. Handbook of stroke. Second edition. Philedelphia-New York: Lippincott-Raven, 1997:351-8
- 38- Uchino K, Billheimer D, Cramer SC. Entry criteria and baseline characteristics predict outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2001;32:909-1005
- 39- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archieves of Neurology* 1989;46:660-2

- 40- Heald A, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke: central motor conduction measured within 72 hours after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 1993;116:1371-85
- 41- Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke* 2003;34:1553-66
- 42- Shelton Fatima de NAP, Reding MS. Effects of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 2001;32:107
- 43- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000;31: 656-61
- 44- Hömberg V, Stephan KM, Netz J. Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neurone syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:377-88
- 45- Netz J, Lammers T, Hömberg V. Reorganization of motor output in the non affected hemisphere after stroke. *Brain* 1997;120:1579-86
- 46- Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Archives of Neurology* 1988;55:1081-8
- 47- Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P et al. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *J Clin Neurophysiol* 2000;111:1695-703
- 48- Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *J Clin Neurophysiol* 1999;110:487-98
- 49- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993;43: 2311-8
- 50- Caramia MD, Palmieri MG, Giacomini P, Iani C, Dally L, Silvestrini M. Ipsilateral activation of the unaffected motor cortex in patients with hemiparetic stroke. *J Clin Neurophysiol* 2000;111:1990-6

- 51- Silvestrini M, Cupini LM, Placidi F, Diomedi M, Bernardi G. Bilateral hemispheric activation in the early recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1998;29:1305-10
- 52- Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C. Training induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2000;101:321-6
- 53- Müller K, Hömberg V, Lenard HG. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:63-70
- 54- Abruzzese G, Morena M, Dall'Agata D, Abruzzese M, Favale E. Motor evoked potentials (MEPs) in lacunar syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:202-8
- 55- Rijckevorsel-Hartman K, Boon V. Central magnetic stimulation, somatosensory potentials and clinical evaluation during a rehabilitation treatment in hemiplegic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87:102
- 56- Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke* 2003;34:1556-66
- 57- Alagona G, Delvaux V, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, Delwaide PJ et al. Ipsilateral motor responses to focal transcranial magnetic stimulation in healthy subjects and acute stroke patients. *Stroke* 2001; 32:1304-9

## **EK I**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından yürütülmektedir. Çalışmanın konusu " Orta Serebral Arter İskemisine Bağlı Gelişen Akut İnme Vakalarında Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Prognostik Değeri" dir. Buna göre hastalarımızın takibinde yapılan testlere ek olarak bilateral abduktor pollisis brevis kaydı ve verteksten transkranyal manyetik stimülasyonla motor uyandırılmış potansiyel değerleri, median sinir M yanıt latansı ve F yanıt latansı değerleri çalışılacaktır. Elde edilen bilgiler istendiği takdirde hasta yakınları ile paylaşılacak ve hasta yakınlarının arzu etmediği durumda bu ek testler yapılmayacaktır.

Bu çalışma ile ilgili olarak Araştırma Görevlisi Dr.Kemal Balcı tarafından bilgilendirildim. Bu çalışmanın sonuçlarının bilimsel olarak kullanılmasında hastamın hakları açısından bir sakınca görmüyorum. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ediyorum.





## EK II

T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 19

Karar Tarihi : 26.12.2002

2- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 26.12.2002 tarihinde "Orta Serebral Arter İskemisine Bağlı Gelişen Akut İnme Vakalarında Transkraniyal Magnetik Stimulasyonun Prognostik Değeri" adlı Araştırma Görevlisi Dr.Kemal BALCI'nın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya üyelerden Uzm.Ecz.İmran OĞUZ izinli olması nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Yrd.Doç.Dr.Nilda TURGUT olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın rutin tetkikler dışındaki masraflarının hastalara ya da bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kuruluşlarına karşılatırılmaması koşuluyla, yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL  
BAŞKAN  
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK  
Klinisyen Üye Klinisyen Üye Üye  
İç Hastalıkları Çocuk Cerrahisi Biyokimya Uzmanı  
Jzmanı Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU Uzm.Ecz.İmran OĞUZ  
Patolog Üye Klinisyen Üye Eczacı Üye  
Psikiyatri Uzmanı İZİNLI

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652