



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**İNME HASTALARINDA BİHEMİSFERİK TRANSKRANİYAL
DOĞRU AKIM STİMULASYON TEDAVİSİNİN ÜST
EKSTREMİTE FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr.Dilek ÇETİNKAYA ALIŞAR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**İNME HASTALARINDA BİHEMİSFERİK TRANSKRANİYAL
DOĞRU AKIM STİMULASYON TEDAVİSİNİN ÜST
EKSTREMİTE FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Dilek ÇETİNKAYA ALIŞAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seyhan SÖZAY**

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

İyi bir doktor olma yolunda tüm bilgi ve donanımları yanı sıra, ilgi ve desteklerini hep hissettiğim, uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız, tez sorumlusu hocam Prof. Dr. Seyhan SÖZAY olmak üzere, FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Nuri ÇETİN, Prof. Dr. Şehri AYAŞ, Doç. Dr. Oya Ümit YEMİŞÇİ, Doç. Dr. Sacide Nur COŞAR ve Doç. Dr. Sevgi İkbali AFŞAR'a,

Tezimin uygulama aşamasında büyük paya sahip olan iş uğraşı terapistlerimiz sevgili Mine ÖZYÖN ve Ebru AKDEMİR'e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her biri hayatımda ayrı bir renk olan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin özveri ile çalışan, kıymetli tüm hemşire ve personeline,

Yanımda olmadığı zamanlarda bile varlığını ve desteğini hep hissettiğim canım dostum Merve Maze ZABUN'a

Bu günlere gelmemde büyük payı olan, sevgi ve destekleriyle her an arkamda olan canım ablama, anneme, babama, Emine anneme, Fahrettin babama, eşime ve hayatıma anlam katan biricik kızıma ve oğluma yürekten teşekkürlerimi sunarım.

DR. DİLEK ÇETİNKAYA ALİŞAR

2019

ÖZET

İnme rehabilitasyonunda hastaları daha fonksiyonel ve bağımsız hale getirmek için yeni yaklaşımlar ve tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. İnme geçiren hastaların hemiplejik üst ekstremitte fonksiyonlarını geliştirmeye yönelik transkranyal doğru akım stimülasyon (tDAS) tedavisi bu yaklaşımlardan biridir. tDAS tedavisinin inme rehabilitasyonunda kullanımı ile ilgili son zamanlarda çalışmalar artmış olmakla birlikte henüz rutin rehabilitasyon programında kullanılmamaktadır. Çalışmamızda bihemisferik tDAS tedavisinin subakut inmeli hastalarda üst ekstremitte motor fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, 01.08.2016-20.01.2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde rehabilite edilmek üzere yatırılmış olan 32 (16 tDAS grubu, 16 sham grubu) inme hastası çalışmaya alındı. Hem tDAS hem de sham grubundaki hastalara 3 hafta süreyle, haftanın 5 günü, günlük ortalama 60-120 dakika boyunca konvansiyonel üst ekstremitte rehabilitasyon programı uygulandı. tDAS grubundaki hastalara konvansiyonel inme rehabilitasyon programına ek olarak günde 30 dakika süreyle toplamda 15 seans bihemisferik tDAS tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. haftada klinik değerlendirmeleri yapıldı. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği Kendine Bakım (FBÖ) Skoru, Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME) ve Fugl Meyer Üst Ekstremitte Motor Değerlendirme (FM) sonuçları kaydedildi.

Gruplar arasında demografik özellikler bakımından farklılık yoktu. Tedavi öncesi yapılan değerlendirmede BME ve FM skorunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, FBÖ skorunda tDAS grubunda anlamlı fark tespit edildi ($p=0.05$). tDAS grubunda BME, FM ve FBÖ skoru giriş ve çıkış değerleri karşılaştırıldığında birbirinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark göstermekteyken ($p<0,001$), sham grubunda giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca tedavi sonrası değerlendirmede tDAS grubunda FBÖ skoru ve FM kazançları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Sonuç olarak, bu randomize çift kör çalışmamızda, bihemisferik tDAS tedavisi inme geçirmiş hastalara subakut dönemde konvansiyonel rehabilitasyon yöntemlerine ek olarak uygulandığında, üst ekstremitte motor ve fonksiyonel gelişimin daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu uygulamanın rutin olarak inme rehabilitasyonu pratiğine girebilmesi için; ne kadar süre ve yoğunlukta uygulanması gerektiği gibi pek çok soruya cevap bulunması amacıyla geniş kapsamlı, daha uzun süre takipli randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kortikal stimölasyon, motor fonksiyon, rehabilitasyon, inme

ABSTRACT

The Effect of Bihemispheric Transcranial Direct Current Stimulation Therapy on Upper Extremity Motor Functions in Stroke Patients

New approaches and treatment modalities are being developed to make patients more functional and independent in stroke rehabilitation. One of these approaches is transcranial direct stimulation therapy (tDCS) which aims to improve the hemiplegic upper limb function of stroke patients. tDCS therapy is not in the routine rehabilitation program however the studies about tDCS therapy on stroke rehabilitation was increased in recent years. Evaluate the effect of tDCS treatment on upper extremity motor function in patients with subacute stroke was aimed in our study.

32 stroke patients (16 tDCS group, 16 sham groups) who were hospitalized for rehabilitation in Başkent University Physical Medicine and Rehabilitation clinic between 01.08.2016-20.01-2018 were included in the study. Conventional upper limb rehabilitation program was used for both tDCS and control group patients for 3 weeks, 5 days a week for 60-120 minutes a day. In addition to the conventional stroke rehabilitation program in the tDCS group, bihemispheric tDCS was administered for 30 minutes daily. Patients were evaluated before treatment and after 1 week of treatment. Functional Independence Measure self care score (FIM), Brunnstrom Recovery Stage (BRS) and Fugl-Meyer (FM) upper extremity motor function scale were used.

There was no difference in demographic characteristics between the groups. There was no significant differences between BRS and FM score in two groups, but there was significant difference FIM score ($p=0.05$). FIM, BRS, and FM scores are significantly in tDCS group, when before therapy and after 1 week of therapy, however no difference is found in sham group ($p<0,001$). When FBS and FM scores were compared, there was statistical significant differences in tDCS group ($p<0,001$).

In conclusion, this randomized double blind study shown that bihemispheric tDCS treatment was found to be superior to upper extremity motor and functional enhancement in addition to conventional rehabilitation methods in subacute stroke patients. In order for tDCS therapy to be used routinely in stroke rehabilitation, there is a need more comprehensive, long-termed, randomized controlled clinical trials in order to find answers many questions, such as the duration and intensity of treatment.

Key words: Cortical stimulation, motor function, rehabilitation, stroke

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnme Tanımı	4
2.2. İnme Epidemiyolojisi	4
2.3. İnme Risk Faktörleri.....	5
2.3.1. Değişirilemeyen risk faktörleri	6
2.3.2. Değişirilebilen risk faktörleri.....	6
2.3.3. Değişirilemeyen risk faktörleri	7
2.3.4. Değişirilebilen risk faktörleri.....	7
2.4. İnme Sınıflandırması	9
2.4.1. İskemik tip	10
2.4.2. Hemorajik İnme	11
2.4.3. Geçici İskemik Atak	11
2.5. İnmede Klinik.....	12
2.6. İnme Sonrası Motor İyileşme	13
2.7. Üst Ekstremitte Rehabilitasyonunda Kullanılan Tedavi Yöntemleri	16
2.7.1. Geleneksel Tedaviler	17
2.7.2. Nörofizyolojik Egzersizler.....	18
2.7.3. Ayna Tedavisi	19
2.7.4. Elektromiyografik Biofeedback.....	20
2.7.5. Zorunlu Kullanım Tedavisi.....	20
2.7.6. Elektrik Stimulasyonu.....	21

2.7.7. Mental İmgeleme Tedavisi	21
2.7.8. Sanal Gerçeklik Tedavisi	22
2.7.9. Akupunktur	23
2.7.10. Splintleme veya Ortez Kullanımı	23
2.7.11. Robotik Tedavi	23
2.7.12. Telerehabilitasyon.....	24
2.8. Elektriksel Beyin Stimulasyonu	24
2.8.1. Transkraniyal Manyetik Stimulasyon.....	25
2.8.2. Transkraniyal Doğru Akım Stimulasyon Tedavisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.Hasta Gruplar	34
3.2. Değerlendirme Yöntemleri.....	39
3.2.1. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)	39
3.2.2. Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME).....	39
3.2.3. Fugl Meyer Üst Ekstremitte Motor Değerlendirme Ölçeği	40
3.3. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8. EKLER.....	75
EK 1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi	75
EK 2. Olgu Rapor Formu	76
EK 3. Fugl Meyer Üst Ekstremitte Ölçeği	77
EK 4. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FIM)	81
EK 5. Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME)	82

KISALTMALAR

dk.....:	Dakika
m ²:	Metrekare
mg.....:	Miligram
mL.....:	Mililitre
ABD.....:	Amerika Birleşik Devletleri
AİD.....:	Amerikan İnme Derneği
AKD.....:	Amerikan Kalp Derneği
BME.....:	Brunstrom Motor Evrelemesi
CID.....:	Klinik olarak önemli değişiklik (Clinically important difference)
EHA.....:	Eklem Hareket Açıklığı
ES.....:	Elektrik Stimülasyonu
FES.....:	Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu
FM.....:	Fugl-Meyer
FBÖ.....:	Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği
HDL.....:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)
MAS.....:	Modifiye Ashworth Skalası
MDC.....:	Saptanabilen minimum değişim (Minimal Detectable Change)
MMT.....:	Mini Mental Test
MRG.....:	Manyetik Rezonans Görünteleme
NMES.....:	Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu
PNF.....:	Proprioseptif (Periferal) Nöromusküler Fasilitasyon
RCP.....:	Royal College of Physicians
rTMS.....:	Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SG.....:	Sanal Gerçeklik
tDAS.....:	Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu
TENS.....:	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Bilateral tDAS uygulamasında anodal ve katodal elektrotların kafa derisi üzerinde standart uygulama koordinatları	34
Şekil 3.1. Çalışma akış şeması	36
Şekil 3.2. Sabit Akım Stimulatörü	38
Şekil 3.3. 10/20 EEG sistemi ve elektrot yerleşimi	39
Şekil 3.4. Hemiplejik hastanın iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı tDAS uygulanırken görüntüsü.....	40

TABLolar

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 4.2. tDAS ve sham grubu hastaların demografik özellikleri karşılaştırması	43
Tablo 4.3. tDAS ve sham grubu hastalarının eşlik eden hastalıkları	44
Tablo 4.4. Hastaların Brunstrom motor evreleme, Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği giriş ve çıkış sonuçları.....	44
Tablo 4.5. tDAS ve sham grubundaki hastaların Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış değerleri karşılaştırması.....	45
Tablo 4.6. tDAS ve sham grubundaki hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış değerleri karşılaştırması	46
Tablo 4.7. tDAS grubu hastaların Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması.....	46
Tablo 4.8. tDAS grubu hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması	47
Tablo 4.9. Sham grubu hastaların Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması.....	47
Tablo 4.10. Sham grubu hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması	48
Tablo 4.11. Gruplar arası üst ekstremitte Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru kazançları	48

1.GİRİŞ

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğu” olarak tanımlanır (1). İnme, erişkin dönem nörolojik hastalıkları arasında sıklık ve önem açısından ilk sırada yer alır.

İnme önlenmesi ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, yüksek orandaki sıklığı ve mortalitesi ile toplumda büyük bir kesimi etkileyen ve hayatta kalan kişilerde özürllülüğe yol açan önemli bir sağlık sorunudur. İnme sonrası özürllülük hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, hasta yakınlarının yaşamını etkilemekte, hem sosyoekonomik hem de toplumsal sorunlara yol açmaktadır.

Yaşam süresinin uzaması, gelişen tedavi yöntemleri ile serebrovasküler atak sonrası akut dönemde elde edilen başarılı sonuçlarla sağkalımın artması, inmenin hasta, hasta yakınları ve toplum üzerine etkileri nedeniyle inme rehabilitasyonu son yıllarda giderek önem kazanmıştır. İnme rehabilitasyonunda hedef; mevcut yetersizliklere rağmen bireye en yüksek fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin sağlanması ve yaşam kalitesinin arttırılmasıdır (2).

Beslenme, hijyen ve giyinme başta olmak üzere tüm günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık için yeterli el ve üst ekstremitte fonksiyonları gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda inmeli hastalarda rehabilitasyon programı sonucunda kazanılan fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin üst ekstremitte ve el motor yetersizlikleri ile büyük oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Üst ekstremitte fonksiyonlarındaki yetersizlik, inme sonrası ilk 3.(üçüncü) ay ile 6. (altıncı) ay arasında hastaların birçoğunda (%55 ile %75 oranında) süreklilik göstermektedir (4).

Günümüzde inme rehabilitasyonunda konvansiyonel metodların yanında ayna terapisi, mental imgeleme, zorunlu kullanım terapisi, sanal gerçeklik, kuvvetlendirme eğitimi göreve spesifik eğitim, biofeedback, fonksiyonel nöromuskuler elektriksel stimülasyon (FNMS), robot yardımcı tedaviler ve non-invazif beyin stimülasyon teknikleri (rTMS; tDAS) yeni tedavi yaklaşımlarındandır.

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal doğru akım stimülasyon (tDAS) tedavileri son yıllarda sık kullanılan non-invaziv transkraniyal stimülasyon teknikleridir. Transkraniyal elektriksel uyarım nöronların uyarılabilirliğini değiştirmekte, bu da her bir nöronun ateşleme sıklığına etki etmektedir (5). Bu etki uyarımın polaritesine ve akım şiddetine bağlıdır (6).

Transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDAS) saçlı deri üzerinden serebral kortekse düşük ve sürekli akım vererek kortikal eksitabiliteyi düzenleyen non-invaziv, yan etkisi yok denecek kadar az, ucuz ve kullanımı kolay beyin uyarım tekniklerinden biridir. Stimülatör, pozitif elektrot olan anottan negatif elektrot olan katoda düşük amplitüdü akım gönderir (7).

Güncel tDAS protokolü çoğunlukla bu 2 elektrodun arasından 1 veya 2 mA direkt akım vererek uygulama şeklindedir. Anodal uyarım hücre membranını depolarize ederek nöronal eksitabiliteyi artırırken, katodal uyarım hücre membranını hiperpolarize ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır (8).

Transkraniyal doğru akım stimülasyon tedavisinin korteks üzerindeki etkisine dayanarak hem sağlıklılarda hem de çeşitli hasta gruplarında birçok araştırma yapılmaktadır. Nörolojik hastalıklar ve inme rehabilitasyonu, travmatik spinal kord hasarı, fibromiyalji, santral ağrı, migren gibi ağrı hastalarında ağrıyı azaltmak için kullanıldığı gibi tinnitus, psikiyatrik hastalıklarda; sağlıklılarda öğrenme, bellek, karar verme gibi kognitif fonksiyonların etkisinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır.

Literatürde inme geçiren hastalarda non-invaziv beyin stimulasyon tekniği olan tDAS tedavisinin üst ekstremite fonksiyonlarına etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar son yıllarda artmıştır (9-13).

Bu prospektif, randomize, kontrollü çalışmanın amacı inme geçiren ve sonrasında hemipleji gelişen hastalarda standart rehabilitasyon programlarına ek olarak bihemispherik tDAS uygulamasının üst ekstremite motor fonksiyonları üzerine etkinliğini araştırmak ve belki de ileride standart rehabilitasyon programları arasında yer alabileceğini gösterebilmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme; 24 saatten uzun süren ya da ölümlle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğudur (1).

Bu tanımlama geniş bir etyolojiyi kapsar ancak inme benzeri bulgular yaratan travmatik beyin hasarı, ensefalit, abse, konvulsiyon, senkop ve beyin tümörü gibi tanıları da dışında tutar (14).

Serebrovasküler olay terimi çoğu zaman inme ile eş anlamlı kullanılmakla birlikte, günümüzde inme tanımlamasının kullanılması ve beraberinde serebral infarkt, serebral hemoraji gibi patolojik tanıların da belirtilmesi tercih edilmektedir (14, 15).

Nörovasküler hastalığın klasik belirtisi olan hemipleji; beyinde gelişen lezyon sonucu vücudun karşı yarısında istemli hareket kaybı, duyu bozukluğu ve çeşitli nörolojik bulgularla seyreden klinik durumdur (14).

2.2. İnme Epidemiyolojisi

Amerikan Kalp Derneği Kalp Hastalıkları ve İnme İstatistiği 2014 güncelleme raporuna göre; 2010 yılında; 3 milyonu erkek, 3,8 milyonu kadın olmak üzere toplam 6,8 milyon 20 yaş ve üzeri Amerikalı'nın inme hastası olduğu saptanmıştır. Buna göre 2010 yılında Amerika'da inme prevalansı %2,8 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerdeki inme prevalansı %2,6, kadınlardaki inme prevalansı ise %3,0 olarak bildirilmiştir; her yıl yaklaşık 795 bin kişi (370 bin erkek, 425 bin kadın) inme geçirmektedir. Vakaların yaklaşık 610 bini yeni, 185 bini tekrarlayan ataklardır (16).

Yaşa bağlı en fazla inme oranı Japonya, Rusya ve Ukrayna' da gözlenmektedir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir (17-19).

DSÖ verilerine göre 2008 yılında kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak tahmini 17,3 milyon kişi ölmüştür, bu sayı tüm ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır (20). Bu ölümlerin 7,3 milyonu koroner kalp hastalıklarına ve 6,2 milyonu inmeye bağlıdır (21).

İnme, kardiyovasküler hastalıklardan ayrı olarak düşünöldüğünde 2008 yılında tüm ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almıştır (20).

Türkiye'de kronik hastalıklar içerisinde, kalp ve damar hastalıkları tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta, özellikle iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ilk iki ölüm nedenini oluşturmaktadır. Türkiye'de ulusal düzeyde tüm yaş gruplarında görölen ilk 10 ölüm nedeni arasında serebrovasküler hastalıklar %15,0 ile ikinci sırada yer almaktadır (22).

2.3. İnme Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanınması, akut inme sonrası gelişecek beyin hasarını minimale indirmeyi daha kolay ve etkili kılmakla birlikte; prognoz tayini ve rekürren bir ataktan korunmak için de önemlidir (23).

İnmede risk faktörleri genel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri "kesinleşmiş risk faktörleri" başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise "kesinleşmemiş risk faktörleri" olarak ele alınmaktadır (24).

2.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cins
- Irk
- Aile öyküsü-heredite (Apo B, ACE gen polimorfizmi, trombofililer, CADASIL(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) sendromu

2.3.2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

- Hipertansiyon (HT)
- Diabetes mellitus (DM)
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Dislipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu
- Geçirilmiş inme veya Geçici iskemik Atak (GİA)
- Atrial fibrilasyon
- Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş veya yeni risk faktörleri

- Aşırı alkol kullanımı
- Beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel inaktivite
- Hiperhomosisteinemi
- Hormon kullanımı
- Fibrinojen yüksekliği
- C- Reaktif Protein(CRP)
- Hiperkoagülabilitate
- Migren

2.3.3. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk 2 katına çıkmaktadır (25, 26).

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görölmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve ≥ 85 yaşındaki kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski attırırken, ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümlü neden olarak gösterilmektedir (25, 27, 28).

İrk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır (29-32).

Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme insidansı daha yüksek oranda saptanmıştır (33).

Aile öyküsü/genetik: Baba ya da annede inme öyküsü varsa, inme riski artar (34, 35). Heredite çalışmalarından elde edilen verilere göre monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlerdekinden beş kat daha yüksektir (36).

2.3.4. Değiştirilebilen risk faktörleri

HT, iskemik ve hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Yaş, atrial fibrilasyon, ateroskleroz gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle gerçek relatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür (37).

Sekonder vasküler bozuklukları önlemek amacıyla erken tanı koymak ve kan basıncını kontrol altına almak inme riskini önemli ölçülerde azaltmaktadır (38).

DM, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme riskini 2.45 kat arttırmaktadır (16). Rölatif riski 1.8-6 kat arttırdığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (34). Kan şekeri kontrolünün inme riskini azaltmadaki etkileri belli olmamakla beraber, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını önlemek açısından en iyi şekilde tedavi edilmesi zorunludur (34, 38).

Koroner arter hastalığı olanlarda inme riski iki kat artmaktadır. Kronik stabil atrial fibrilasyonu olanlarda bu risk beş kattır. Eğer atrial fibrilasyon romatizmal bir hastalığın sonucu ortaya çıkmışsa risk 17 kat fazladır. Bu hastalarda emboliye bağlı inmeyi önlemenin en iyi yolu uzun süreli warfarinle antikoagülasyon oluşturmaktır (38).

Hiperlipidemi, esas olarak 55 yaşından genç kişilerde ilave bir küçük risk oluşturmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolde artış iskemik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (38).

Sigara, inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda (Framingham, Cardiovascular Health Study, The Honolulu Heart Study) sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (39, 40).

Sigara karotis aterosklerozu için bağımsız risk faktörüdür. Koagülabileiteyi ve kan viskozitesini artırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, platelet agregasyonunu hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Sigaranın bırakılmasıyla bu risk % 50 oranında azalır ve 5 yıl sonra inme riskinin hiç sigara içmeyenlerle aynı düzeye geldiği gösterilmiştir (34, 35).

Aseptomatik karotis stenozu olan hastalarda stenozun derecesi % 60- 99 arasında ise endarterektomi yapılması halinde inme riskinin azaldığı gözlenmiştir (34). Yeni GİA geçiren hastalar inmeyi önlemek amacıyla tedavi edilmelidir. Bir sonraki inme

için önemli bir risk faktörüdür. En çok kabul gören tedavi yaklaşımı aspirin gibi antitrombotik ilaçların günlük kullanımınıdır (38).

Fazla miktarda alkol tüketenlerde hemorajik inme riski içmeyenlere oranla 3 kat artmaktadır (34).

Fibrinojen akut faz reaktanıdır. İskemik dokuda fibrinojen düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmaktadır (41).

Fibrinojen yüksekliğinin karotis arter duvarı kalınlaşması ile, faktör VII ve plazma fibrinojen düzeylerinin artışının ise erken koroner arter hastalıklarıyla ilgili olduğu belirlenmiştir (42).

Serum homosistein düzeylerindeki artış prematür ateroskleroza neden olarak erken yaşta inme, myokard enfarktüsü ve periferik damar hastalığına neden olmaktadır. Lindgren ve arkadaşları, çalışmalarında genç serebral iskemili hastalarda serum homosistein düzeylerini yaşlı hastalara oranla daha yüksek bulmuşlardır (43).

Yüksek homosistein düzeylerinin, B6 vitamini ve folik asit verilerek düzenlenmesi koruyucu tedavi olarak önem arz etmektedir (38).

Akut infeksiyonla inme arasındaki ilişkiye gelince; akut faz reaktanlarından CRP düzeyi yüksekliğiyle inme arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda iskemik dokuda CRP' nin belirgin olarak yüksek seviyelerde olduğu gözlenmiştir (44).

Hafif- orta dereceli fiziksel egzersizlerin inme riskini anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmektedir (34).

2.4. İnme Sınıflandırması

İnmelerin değişik parametreler kullanılarak bir çok sınıflandırılması yapılmıştır. 1975 yılında Milikan ve arkadaşlarını yaptığı sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütünce

benimsenmiştir. Bu sınıflamaya göre inmeler iskemik ve hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (45).

AKD Kalp Hastalıkları ve İnme İstatistiği 2014 güncelleme raporuna göre ise; tüm inmelerin %87'si iskemik inme ve %10'u intraserebral kanama, %3'ü subaraknoid kanamaya bağlı inmelerdir (16).

2.4.1. İskemik tip

- Trombotik
- Embolik
- Laküner infarkt

2.4.2.Hemorajik tip

- İntraserebral kanama
- Subaraknoid kanama

Trombotik İnme

İnmenin en yaygın tipidir. Tüm inme olgularının %43' ünü oluşturur. Karotid yada orta serebral arter gibi büyük kan damarlarının aterosklerotik stenoz ya da oklüzyonuna bağlıdır. Trombotik oklüzyon gitgide artan bir süreçte ortaya çıkar ve defisit yavaş gelişir. Genellikle beyinde geniş infarktlarla sonuçlanır (14, 38) .

Embolik İnme

Tüm inmelerin yaklaşık %31' ini oluşturur. Klinik nörolojik bulguların başlangıcı anidir. Embolik inme çoğu zaman kardiyak nedenlere bağlıdır. Atriyal fibrilasyon embolik inme için en önemli risk faktörüdür. Miyokard infarktüsü sonrası, kardiomyopati varlığında veya kalp ameliyatlarının ardından sol ventrikülde gelişen mural trombus, embolik inmede diğer önemli bir nedendir. İnme sıklığı uzun süreli antikoagulasyon ile azaltılabilir (14, 46).

Laküner İnme

Laküner infarktlar; beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olan büyük damarların, küçük derin perforan arterlerin, penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen 15 milimetreden küçük iskemik lezyonlardır. Başlıca bazal ganglionlar, lentiküler nükleus ve özellikle putamen, talamus, internal kapsül, pons ve sentrum semiovalede oluşan laküner infarktlar daha az sıklıkta serebellum, serebral giruslar ve spinal kordda görülebilir (47). Prognoz genellikle iyidir. Özellikle HT ve DM ile yakından ilişkilidir (19).

2.4.2. Hemorajik İnme

Tüm inmelerin %10-15' ini oluşturur. Hipertansif hastalarda derin penetran arterlerde oluşan mikro anevrizmaların rüptürü sonucu intraserebral hemoraji oluşabilir ya da subaraknoid hemoraji, sıklıkla arteriyal anevrizma rüptürü veya arteriyovenöz malformasyon nedeni ile oluşabilir. Diğer nadir nedenler ise amiloid anjiyopati, kanama diyatezleri, tümör kanamaları, travma, antikoagülasyon ve semptomimetik ilaç kullanımınıdır (48). Başlangıç anidir. Kan basıncı düzeyi olguların %70-80' inde yüksek olarak saptanmıştır. Mortalite oranı yüksektir ve hastaların %30-35' i ilk 30 gün içinde yaşamını yitirir. Ancak hayatta kalan kişilerde fonksiyonel iyileşme sürprizler oluşturacak kadar iyidir (14, 38, 49, 50).

2.4.3. Geçici İskemik Atak

Geçici iskemik atak nörolojik bulgu oluşturacak kadar yeterli bir süreyi kapsayan fokal retinal ve serebral iskemidir. İskemi kısa sürelidir serebral infarkt oluşmaz, ani başlar; birkaç saniye veya dakika sürer ve genellikle 24 saat içinde tüm belirtiler hiçbir nörolojik kayba neden olmadan kaybolur. Genellikle aterosklerotik plaklardan kopan mikroembolilerle oluşur ve semptomlar karotid arter veya vertebrobasiller sistem yayılım alanlarıyla ilişkilidir. Geçici iskemik atak aynı zamanda, hemodinamik değişiklikler ve buna bağlı serebral hipoperfüzyon sonucu da oluşabilir (14, 24, 38).

2.5. İnmede Klinik

İNme sonrası gelişen klinik bulgular tamamen beyindeki etkilenen damarsal yapıların yerleşimine bağlıdır (14,50). Anatomik lokalizasyonun belirlenmesi; fiziksel, kognitif bozukluklar ve özürlülük düzeyleri tahmini ile rehabilitasyon ekibine tedavi, prognoz ve izlem konusunda yardımcı olabilir (14). Beynin kanlanması iki ana arter sistemiyle olmaktadır. Beyne giden kanın yaklaşık %70'ini karotis sistemi %30'unu vertebral sistem sağlamaktadır. Hastaların %80'inde karotis dağılımında tutulum gerçekleşmekte ve %65 ile %15 arasında görülme sıklığı azalan bir şekilde sırayla hemipleji, hemisensoriyal kayıp, monooküler körlük, fasiyal paralizi ve uyuşukluk, afazi, baş ağrısı, dizartri ve görme alanı kaybı ortaya çıkmaktadır (14).

Beynin anterior dolaşımını karotis arterin ana dalları olan anterior ve mediyal serebral arterler sağlar, posteriyor dolaşımı ise vertebro-basiller ve posteriorserebral arter sağlar (14, 50).

Orta serebral arter tutulumunda; kontralateral hemipleji, kontralateral hemianestezi, kontralateral hemianopsi, disfaji, inhibe edilemeyen nörojenik mesane ile baş ve gözün lezyon tarafına deviyasyonu görülür. Ayrıca lezyon dominant hemisferde ise afazi ve apraksi, dominant olmayan hemisferde ise aprosodi, duyuşsal agnozi, görsel-uzaysal algı bozukluğu ve ihmal görülebilir. Orta serebral arter üst dallarında tutulum olduğu zaman Broca alanının etkilenmesine bağlı olarak motor afazi oluşur. Ayrıca üst ekstremitede felç, alt ekstremiteden daha belirgindir. Orta serebral arterin alt dallarının tutulumunda (eğer dominant hemisfer etkilenmişse) Wernicke sensoriyel afazi oluşur (14, 51).

Ön serebral arter tutulumunda kontralateral hemipleji (alt ekstremitede felç, üst ekstremiteden daha belirgindir), kontralateral hemianestezi, baş ve gözün lezyon tarafına deviasyonu, yakalama-arama refleksinin ortaya çıkması, akinetik mutizm (abulia) ve apraksi görülebilir (51).

Arka serebral arter tutulumunda hemisensoryal kayıp, görsel agnozi, aleksisiz agrafi, hafıza bozuklukları, diskromatopsi, ataksi, vertigo, hemiparezi, dizartri, disfaji, senkop, başağrısı, işitme kaybı, tinnitus ve diplopi görülebilir (14, 51).

Patoloji beyin sapından yukarıda ise, yüzü de içine alan sağ ya da sol hemipleji görülür. Beyin sapında ise çapraz sendromlar oluşur. İpsilateral kranial sinir felci, kontralateral hemiparezi veya hemipleji gelişir (51, 52). Sağ ve sol hemiplejik hastalar arasında kognitif yetiler bakımından anlamlı farklar vardır. Sol hemiplejik hastada sıklıkla görsel-motor algı bozukluğu, görsel hafıza kaybı ve sol taraflı ihmal sıklıkla görülür. Ancak hastada sözel akıcılık korunabildiğinden bu defisitler gözden kaçabilir. Hastada yargı ve günlük yaşam aktivitelerinde organizasyon bozukluğu olabilir. Buna ek olarak dokunma, propriosepsiyon, işitme ve görme ile ilişkili kayıplar daha fazladır.

Sağ hemiplejik hastada ise daha çok iletişim kurma bozukluğu görülür. Sözcük dağarcığı ve işitsel kapasite azalır. Ancak bu hastalarda görsel, motor algı ve hafızanın korunmasından dolayı öğrenme süresi devam edebilir. Kelimeleri azaltarak bunun yerine vücut dili, ses tonu ve yüz ifadeleri ile öğretmek daha yararlı olur (50, 53).

2.6. İnme Sonrası Motor İyileşme

İnme sonrası iyileşmenin nörofizyolojisi günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir. Son 20 yıldır gerek nöroanatomik ve nörofizyolojik hayvan çalışmaları gerekse insanlar üzerindeki nörofizyolojik ve nöroradyolojik çalışmalar erişkin beyninin büyük oranda fonksiyonel iyileşme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (54, 55).

İnme sonrası hastalarda iyileşme ve derecesi açısından farklılıklar olmasına rağmen nörolojik iyileşmenin büyük kısmı ilk 1–3 ay içinde olmaktadır; bu iyileşme sürecinin daha yavaş olarak 6 aya kadar devam ettiği, % 5 oranında hastada ise 12. aya kadar hatta birkaç yıl boyunca devam ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (55).

Bu nörolojik iyileşmede iki temel mekanizma rol alır. Birinci mekanizma olan nöronal rejenerasyon, bütünlüğü bozulmuş ve hasarlanmış, sonuçta da fonksiyonlarını kaybetmiş sinir dokusunun, olay sonrası kendisini onarabilme işlevidir. Lokal zararlı faktörlerin ilk 3–6 ay içinde rezolüsyonudur. Erken spontan iyileşmeden sorumlu olan bu süreç; ödemin çözülmesi, metabolik hasarın ortadan kalkması, toksinlerin rezorbsiyonu, dolaşımın düzelmesi ve kısmi olarak hasarlı iskemik nöronların iyileşmesini içerir ve bu durum ilk haftalarda gerçekleşir. İkinci mekanizma ise erken veya geç ortaya çıkabilen nöronal plastisitedir (38, 56, 57).

Beyin plastisitesi sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel organizasyonunu modifiye etme yeteneği olup, bunun sonucunda elektrofizyolojik, anatomik ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler saptanmaktadır (58).

Beyin dokusunun çevresel etkilere, deneyimlere ve hasarın yol açtığı doku değişikliklerine adaptasyonu ve yeniden yapılanma yeteneği; değişim potansiyelidir. Fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan nöronal plastisitedir.

Spontan Plastisite; komşu sistemler tarafından kayıp fonksiyonların üstlenilmesi, beyinde normalde baskılanmış devrelerin serbest bırakılması ve adaptif yeni davranışların ortaya çıkarılması olarak tanımlanmaktadır. Ancak hasar sonrası beyindeki spontan fonksiyonel düzelmeye çoğunlukla sınırlı kalır ve normal fonksiyonun tam restorasyonu ile sonuçlanmaz. Gerçekleşen nöronal reorganizasyonun derecesi ve paterni, lezyonun yeri ve büyüklüğü ile ilgilidir. İyileşmeyi artırmak için, bu kısıtlı plastisiteyi geliştirmeye yönelik daha etkin rehabilitasyon yaklaşımları geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda en etkin yöntemin aktiviteye bağlı rehabilitasyon yaklaşımları olduğu gösterilmiştir (59).

Tüm bu olumlu özelliklere rağmen plastisite her koşulda yararlı olmayabilir ve aşırı artmış plastisite bazı durumlarda nöronal devrelerin “maladaptif” olarak yapılanmasıyla çeşitli nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir (60).

Etkilenmiş hemisferin motor alanlarındaki nöronal aktivitenin reaktivasyonunun plejik elde iyileşme ile korele olduğu bildirilmektedir. Kontralezyonal hemisferdeki nöronal aktivitenin plejik üst ekstremité üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Maladaptif plastisite sonucu fizyolojik iyileşme veya nöronal adaptif değişikliklerin aktivasyonunun iyileşme sürecini kesintiye uğratabileceği kaydedilmiştir (61).

İnme sonrası iyileşmeye katkıda bulunan reorganizasyonun farklı formları şunları içerir: diaşizis (santral sinir sisteminin lezyon alanına uzak fakat lezyon alanı ile bağlantılı kısmında hasarlanmış bölgede deaktivasyon), periinfarkt reorganizasyonu, lezyon tarafında aktivite azalışı, kontralezyoner aktivite artışı, interhemisferik etkileşimler ve yerine reorganizasyon olarak bildirilmiştir (62).

Kortikal plastisite, hasar görmüş korteksin yaygın reorganizasyon için potansiyel olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel iyileşmeye katkısı olan muhtemel nöronal plastisite mekanizmaları dendritik mekanizma, aksonal ve dendritik tomurcuklanma, yeni sinaps oluşumu, uzun süreli potensiyalizasyon ve depresyondur (63).

Uzun süreli potensiyalizasyon, kısa ve birbiri ardına tekrarlayan presinaptik nöron aktivasyonu ile oluşmuş sinaptik iletme verilen yanıtın hızlı bir şekilde gelişme gösteren kalıcı güçlendirilmesidir (64).

Uzun süreli potensiyalizasyonların önemli bir yönü hem homosinaptik hem de heterosinaptik mekanizmalar ile aktive edilebilmesidir. Böyle bir mekanizma yeni beceri kazanılırken görülen motor öğrenme şekli için açıklayıcı olabilir. Uzun süreli depresyon ise uzun süreli potensiyalizasyonun tersi olarak gözlenmiştir. Nöronlar 20 milivolttan daha büyük olmayan afferent girdi ile kısmen depolarize edildiğinde uzun süreli depresyon oluşur (65, 66).

Nöronal görüntüleme yöntemleri inmeli hastalarda lezyonsuz hemisferde artmış nöronal aktivite, lezyonlu hemisferde ise azalmış nöronal aktivite sonucunda ortaya çıkan disfonksiyonel beyin aktivitesini ortaya koymuştur. Lezyonsuz hemisferde artmış beyin aktivitesi transkallozal inhibisyon yolu ile lezyonlu hemisferdeki

aktivitenin daha da fazla baskılanmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak bu patolojik transkalozal aktivitenin fonksiyonel motor defisitinin en önemli komponenti olduğu bildirilmektedir (67).

Plastisite ile ilgili yeni bir kavram da, öğrenilmiş kullanmamadır. Beyin lezyonuna bağlı gelişen paralizi nöromuskuler disfonksiyona neden olur. İnme sonrası, plejik tarafın kullanma davranışının baskılanması ve temel fonksiyonlar için sağlam tarafın kullanılarak kompensatuvar teknikler geliştirilmesi “kullanmamayı öğrenme” olarak adlandırılmıştır (68).

İnmeden sonra kompensatuvar hareket paternleri günlük aktivite performansını arttırabilir ancak maladaptif plastisiteye yol açarak motor iyileşmeyi sınırlar. Sağlam ekstremitte ile fonksiyonel kompensasyon için uygulanan rehabilitasyon stratejileri öğrenilmiş kullanmamayı sürekli hale getirebilir (69).

2.7. Üst Ekstremitte Rehabilitasyonunda Kullanılan Tedavi Yöntemleri

İnme sonrası üst ekstremitte belli basamakları izleyerek iyileşir. Brunnstrom’a göre hemiplejik hastanın üst ekstremitte motor iyileşmesi altı evreye ayrılmıştır. Bu evreler kas tonusu ve ekstremitte sinerjilerine göre tanımlanmıştır. Brunnstorm evrelerini tanımlayacak olursak (11):

Evre 1: Tutulan taraf flask, hiçbir aktif hareket yoktur.

Evre 2: Spastisite gelişmeye başlamıştır, zayıf sinerji paternleri ortaya çıkar.

Evre 3: Spastisite maksimumdur. İstemli hareket ile hasta elini ağzına, başına götürmeye çalışır. Zorunlu sinerji paternleri ortaya çıkar.

Evre 4: Spastisite azalmaya başlar. Bu evrede dirsek ekstansiyonda iken omuz 90 derece fleksiyona getirilir veya dirsek 90 derece fleksiyonda iken ön kola supinasyon ve pronasyon yapılır.

Evre 5: Spastisite oldukça azalmıştır. Hasta tek tek eklem hareketlerini kontrol edebilir. Dirsek ekstansiyonda iken omuza abduksiyon yapılır veya dirsek ekstansiyonda iken omuza 90 dereceden fazla fleksiyon yapılır ya da dirsek ekstansiyonda ve omuz 90 derece fleksiyonda iken ön kola supinasyon yapılır.

Evre 6: İzole eklem hareketi serbestçe yapılabilir. Ancak hızlı hareketlerde spastisite ortaya çıkar. Üst ekstremitedeki sinerji paternleri fleksör ve ekstansör sinerjilerdir. Genellikle fleksör sinerji görülür ve bu paternde omuz retraksiyon, dış rotasyon ve 90 derece abduksiyonda; dirsek fleksiyonda ve ön kol tam supinasyondadır. Ekstansör sinerjide omuz protraksiyon, iç rotasyon ve adduksiyonda; dirsek tam ekstansiyon ve ön kol tam pronasyondadır (70).

Hemiplejik üst ekstremitte rehabilitasyonun amacı komplikasyonları önleme ve kaybolmuş motor-duyu denetimi iyileştirmektir (14). Üst ekstremitte rehabilitasyonu alt ekstremitte rehabilitasyonuna göre daha az başarılıdır çünkü üst ekstremitte daha işlevsel ve daha komplekstir (56).

Rehabilitasyonda;

- Geleneksel tedaviler,
- Nörofizyolojik yöntemler
- Biofeedback (Biofeedback)
- Ayna Terapisi (Mirror Therapy)
- Mental İmgeleme (Mental Imagery)
- Zorunlu Kullanım Terapisi (Constraint-Induced Movement Therapy)
- Sanal Gerçeklik (Virtual Reality)
- Bilateral Hareket Tedavisi (Bilateral Movement Therapy)
- Göreve Spesifik Eğitim (Meaningful Task Specific Training)
- Non-invazif Beyin Stimülasyon Teknikleri (r TMS; t DAS)
- Fonksiyonel Nöromuskuler Elektriksel Stimülasyon (FNMS)
- Kök Hücre Tedavisi (Stem Cell Therapy)
- Farmakolojik Tedaviler' den faydalanılır.

2.7.1. Geleneksel Tedaviler

Erken dönemde omuz travmalara açık olacağından öncelikle pozisyonlama yapılmalıdır. Hasta yatarken omuz göğüs ile kol arasına yastık konarak abduksiyon ve dış rotasyonda tutulmalı, önkol pronasyonda ve elde ödem meydana gelmemesi

için el elevasyonda olmalıdır (71). Erken dönemde yine hemiplejik üst ekstremiteye pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, sağlam ekstremitelere aktif yardımcı ya da aktif EHA egzersizleri uygulanır. Motor fonksiyon geliştikçe hemiplejik ekstremiteye aktif egzersizler, koordinasyon, güçlendirme ve beceri egzersizleri eklenir (56).

2.7.2. Nörofizyolojik Egzersizler

Rehabilitasyonda kullanılan başlıca nörofizyolojik egzersizler Brunnstrom, Bobath, proprioseptif nöromuskuler fasilitasyon (PNF) ve Rood'dur.

Brunnstrom yönteminde temel prosedür kombine hareket kalıplarını içeren pasif hareketlerle, izotonik ve izometrik egzersizler kullanılmaktadır; esas olarak sinerjiler hastada normal istemli hareket oluşması için gerekli aşamalarıdır. Brunnstrom yönteminde ayrıca sinerjileri ortaya çıkarmak için resiprokal inhibisyon, Strümpel işareti, hemilateral ekstremitte sinkinezisi, Reimste fenomeni, Babinski refleksi, Von Bechterev manevrası, Sogues fenomeni, derin tendon refleksleri, tonik boyun refleksleri ve labirent refleksi kullanılır (70).

Bobath yönteminde önce refleks inhibitör paternler ile vücut kısmı bulunduğu pozisyonun tam aksi pozisyonuna getirilerek anormal refleksler inhibe edilir; tonus azaltılır ve normal postür ve refleksler fasilite edilmeye çalışılır. Bobath yöntemi ayrıca omuz pozisyonlamasına uygun bir nörofizyolojik egzersizdir (70, 71).

PNF yönteminde ise duyuşsal uyarılarla kas ve eklem reseptörleri uyarılarak hareket açığa çıkarılmaya çalışılır. PNF yönteminde kas gruplarının kullanımı yerine hareketin fonksiyonel paternleri kullanılır. Bu paternlerin hepsi spiral (rotatuar) ve diagonal (lineer) paternleri içerir. Üst ekstremitte için üç diagonal hareket kalıbı, her bir diagonal hareketinde birbirinin antagonisti olan iki komponenti vardır; fleksiyon-ekstansiyon, abduksiyon-adduksiyon, iç rotasyon-dış rotasyon. Üst ekstremitede dört temel hareket paterni vardır; fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyon, fleksiyon-adduksiyon-dış rotasyon, ekstansiyon-abduksiyon-iç rotasyon ve ekstansiyon-

adduksiyon-iç rotasyondur. Amaç paternlerin tüm EHA boyunca ve koordineli olarak yapılması, diagonelin komponentlerinde bir kuvvet dengesi elde edilmesidir (70).

Rood yöntemi dermatomal uyarı ile kortekste ki duyu-motor bağlantıların uyarılması esasına dayanır. Fırçalama ve buz ile deri reseptörlerinin uyarılması agonistleri fasilite, antagonistleri inhibe eder (56). Zorunlu kullanım tedavisi (Constraint Induced Movement Therapy) ise sağlam taraf omuz hareketleri bir askıyla, el hareketleri de bir eldiven ile engellenir. Etkilenen üst ekstremitenin kullanılması amaçlanır. Bu yöntem insanlarda serebral plastisiteyi ve kortikal reorganizasyonu sağladığı gösterilmiş tek tedavi şeklidir (72). Hemiplejik üst ekstremitede fonksiyonel elektrik stimülasyonunun esas amacı omuz subluksasyonunu önlemek ve tedavi etmektir. Flask döneminde supraspinatus ve deltoid kaslarının stimülasyonu ile omuz subluksasyonu önlenir ve kol kas tonusu artar (73).

2.7.3. Ayna Tedavisi

Görsel bir illüzyon oluşturarak, beyindeki nöronal ağın kendini yeniden yapılandırmasını sağlayan bir nörorehabilitasyon tekniğidir. Ayna yardımı ile, azalmış/olmayan proprioseptif inputun yerine konması amaçlanır.

Aktivitenin yapılması ve bir başkasının izlenmesi sırasında deşarj olan nöronlar “ayna nöronlar” (mirror nöron) olarak adlandırılır. Ayna nöronların aktivasyonu motor iyileşmede önemli rol oynar. Fonksiyonel MRI çalışmalarında bu metodun erişkin beyninde plastisiteyi sağladığı gösterilmiştir.

2012 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde sonuçlar, ayna tedavisinin en azından konvansiyonel tedaviye ek olarak, inme geçiren hastalarda ağrı, üst ekstremit motor fonksiyonu ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi ile ilgili kanıtlara işaret etmiştir (74).

2.7.4. Elektromiyografik Biofeedback

Biofeedback (BF) elektronik bir aletten gelen görsel ya da işitsel sinyallerle hastaya istenmeyen olayları manipüle etme imkanı verir. BF hemiplejik üst ekstremitede omuz subluksasyonu ve yetersiz el fonksiyonlarında kullanılır (75).

Kaslar üzerine eksternal elektrotlar yerleştirilerek motor ünite elektriksel potansiyelleri kaydedilir ve bu potansiyeller daha sonra, devam eden kas aktivitesini göstermek üzere, görsel veya işitsel çıktılara dönüştürülerek hastalara geri bildirim sağlanır (76).

Hemiplejik üst ekstremitede el bilek-el ortezleri anormal postüre bağlı eklem kontraktürlerini önlemek ve spastik fleksör eldeki artmış tonusu azaltmak için sık kullanılır (71).

RCP 2012 kılavuzuna göre biyofeedback, klinik çalışmalar dışında, rutin pratikte kullanılmamalıdır (77).

2.7.5. Zorunlu Kullanım Tedavisi

Zorunlu kullanım tedavisi (ZKT) Bernstein'in dinamik sistemler teorisini temel alan bir nörolojik rehabilitasyon yöntemidir. Bu tedavide hemiplejik tutulumu olan hastalarda sağlam olan üst ekstremitte fonksiyonları bir omuz askısı veya eldiven yardımıyla 2-3 hafta süreyle engellenmekte ve plejik tarafın fonksiyonel görev ve aktivitelerde yoğun, repetitif kullanımını sağlayacak bir terapi programı uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi "öğrenilmiş kullanmama" teorisine dayandırılmıştır. "Öğrenilmiş kullanmama" inmenin erken dönemlerinde hastanın etkilenen ekstremitayı kullanma güçlüğüne kompanze etmeye başlayıp, sağlam tarafa ağırlık aktarma esnasındaki güven nedeniyle gelişir ve bu durum maladaptif plastisiteye yol açarak motor iyileşmeyi sınırlayabilir. Sağlam ekstremitte fonksiyonlarının kısıtlanarak evde plejik ekstremitenin fonksiyonel kullanımının önerildiği protokol ZKT (forced use treatment), bu protokole ilave olarak plejik tarafın günde 6-7 saat laboratuvar ortamında yoğun olarak eğitildiği protokol ise

KHGT (constraint induced movement therapy) olarak tanımlanmıştır. Literatürde KHGT'nin hemiplejik hastalarda plejik üst ekstremitte motor fonksiyonlarında olumlu gelişmeler sağladığını gösteren birçok çalışma yer almaktadır. Mevcut literatürde bu tedavi seçeneğinin hemiplejik hastalarda üst ekstremitte motor fonksiyonlarının beceri, kalite, kantite ve hızını geliştirdiği ve en önemlisi klinik ve laboratuvar ortamlarda sağlanan terapötik kazanımları maksimum düzeyde gerçek yaşama aktarabilen bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme ve transkraniyal magnetik stimülasyon çalışmaları ile bu tedavi sonucunda hasta ekstremitte hareketlerinin innervasyonuna beyinde yeni bölgelerin katıldığı ve kullanıma dayalı kortikal reorganizasyonda geniş ölçüde artmanın olduğu ortaya konulmuştur (78, 79).

2.7.6. Elektrik Stimülasyonu

Periferik nöromusküler sisteme internal veya eksternal elektrotlar aracılığıyla, farklı frekans, yoğunluk ve paternlerde elektrik stimülasyonu (ES) uygulanmasıdır (76).

Üst ve alt ekstremitelerde kas kuvvetini arttırmak, erken dönemde aktif eklem hareketini açığa çıkarmak amacıyla kullanılan FES'in periferik ödemi azaltıcı, proprioseptif duyunun geri dönmesini hızlandırıcı etkileri de bulunmaktadır. FES, tam paralizi olmayan kaslarda hareketin daha kuvvetli ve dengeli açığa çıkartılmasını sağlamakta, dolayısıyla örneğin sıklıkla kullanıldığı yürümeye yardımcı olmaktadır. El bileği ve parmak kaslarının daha güçlü kasılmasını sağlayarak üst ekstremitenin fonksiyonelliğini artırma yönünde de yararlı olmaktadır (80, 81).

2.7.7. Mental İmgeleme Tedavisi

Hedefe yönelik hareketlerin geliştirilmesi ve verilen hareketin stabilizasyonu amacıyla, kişinin fiziksel hareketi bilişsel olarak prova etmesidir (76). Mental imgeleme; spesifik iş veya işlerin mental olarak düşünülmesi anlamına gelir. Mental pratik sırasında, hareket oluşturmak üzere depolanmış motor planlara ulaşılması ve bunun güçlendirilmesi esasına dayanır (82). Beyin görüntüleme çalışmaları bir

hareketin yapılmasıyla, o hareketin yapıldığının düşünmesi sırasında aynı beyin bölgelerinin aktive olduğunu göstermiştir (83).

Randomize kontrollü 6 çalışmanın incelendiği bir Cochrane derlemesinde, konvansiyonel yöntemler ile birlikte uygulanan mental imgeleme tedavisinin, tek başına konvansiyonel tedaviye göre üst ekstremitte fonksiyonlarını daha iyi geliştirdiği gösterilmiştir (82).

İnme hastaları, konvansiyonel tedaviye ek olarak, üst ekstremitte fonksiyonlarını geliştirici bir hareketi düşünmeleri ve mental pratik yöntemini kullanmaları için cesaretlendirilmelidir (77).

2.7.8. Sanal Gerçeklik Tedavisi

Sanal gerçeklik (SG), kullanıcılara gerçek hayattaki nesne ve olaylara benzer şekilde görülen ve hissedilen bir çevre ile iç içe geçme imkanı sunmak için, bilgisayar donanımı ve yazılımı aracılığıyla oluşturulan karşılıklı etkileşim özelliğine sahip (interaktif) simülasyonların kullanılması olarak tanımlanmaktadır (84).

SG rehabilitasyonunda; sanal çevreler ve nesnelere kullanıcıya, hastanın kafasına yerleştirilen cihazlar, projeksiyon sistemi veya düz ekran aracılığı ile görsel geri bildirim sağlar. Geri bildirim ayrıca işitme, dokunma, hareket, denge ve koku gibi duyularla da sağlanabilir. Kullanıcı çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, sanal çevre ile karşılıklı etkileşime geçer. Bunlar; fare veya joystick gibi basit cihazlar olabileceği gibi, çeşitli kameralar, sensörler veya haptik/dokunsal geri bildirim cihazları kullanan karmaşık sistemler olabilir.

SG, nörolojik rehabilitasyonda üst ekstremitte ve alt ekstremitte fonksiyonlarını, yürümeyi, kognitif fonksiyonları, algılamayı ve karşıdan karşıya geçme, araba kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma gibi fonksiyonel görevleri yapma becerisini geliştirmek için kullanılmaktadır (85-87).

2.7.9. Akupunktur

Akupunktur, vücudun belli noktalarındaki cilt üzerine akupunktur iğnelerinin yerleştirilmesiyle yapılan bir tedavi yöntemidir. Akupunkturun ağrı, muskuloskeletal bozukluklar ve nörolojik hastalıklar gibi pek çok durumda faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Nörolojik hastalıklarda etkili olmasının olası mekanizmaları; sinir hücre proliferasyonunun uyarılması, nöral plastisitenin artırılması, iskemi sonrası oluşan inflamatuvar reaksiyonun azaltılması ve nöral apoptozisin önlenmesidir.

2.7.10. Splintleme veya Ortez Kullanımı

Ortez; nöromuskuloskeletal sistemin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini modifiye etmek amacıyla, vücudun herhangi bir bölümüne, eksternal olarak uygulanan cihazdır (42). Hemiplejide ortez tedavisi; belirli bir pozisyonda segmentleri desteklemek, immobilize etmek, deformiteleri önlemek, ağrıyı gidermek amacıyla uygulanır. Hemiplejik üst ekstremitede el bilek-el ortezleri anormal postüre bağlı eklem kontraktürlerini önlemek ve spastik fleksör eldeki artmış tonusu azaltmak için sık kullanılır (14, 88).

2.7.11. Robotik Tedavi

Robotik cihazlar fizyoterapistle bağımlı olmadan, üst ekstremitenin yüksek yoğunluklu, tekrarlayıcı, görev odaklı ve hasta ile karşılıklı etkileşimli tedavisine olanak sağlarlar (76).

Günümüzde üst ekstremitte rehabilitasyonuna yardımcı olmak amacıyla kullanılan pek çok robotik cihaz mevcuttur: InMotion robot (MIT-Manus), Mirror Image Motion Enabler (MIME), Bi-Manu-Track, Neuro-Rehabilitation-Robot (NeReBot), Asisted Rehabilitation and Measurement (ARM) guide, Robotic Rehabilitation System for upper limb motion therapy forthe disabled (REHAROB), Robot-mediated therapy system (GENTLE/S) ve Arm robot, ARMin. Son yıllarda yapılan bir çalışma neticesinde, elektromekanik veya robot destekli kol çalışmasının günlük yaşam

aktivitelerini ve kol fonksiyonlarını geliştirdiği, fakat kol kas gúcünü arttırmadığı öne sürülmüştür (89).

Günümüzde robot tedavisinin sadece, hedefin üst ekstremite etkilenmesini azaltmak olduğu durumlarda konvansiyonel tedaviye ek olarak veya klinik çalışmalarda kullanılması önerilmektedir (77).

2.7.12.Telerehabilitasyon

Telerehabilitasyon, tıbbi rehabilitasyon hizmetlerinin elektronik bilgi ve iletişim teknolojilerinden yararlanılarak uzak mesafelere iletilmesi olarak tanımlanabilir. Bu sistemler aracılığıyla rehabilitasyon hizmetleri uzaklara taşınabilmekte, hatta doğrudan hastanın evine kadar götürülebilmektedir. Telerehabilitasyon kapsamında evde rehabilitasyon, evde rehberli rehabilitasyon, toplumsal rehabilitasyon, rehberli toplumsal rehabilitasyon, telekonsültasyon, telemonitörizasyon ve teletedavi yer almaktadır (90).

Ev temelli telerehabilitasyon yaklaşımlarının inmeli hastaların sağlığını geliştirmede umut verici sonuçlar verdiği ve üst ekstremite egzersizleri için sanal çevreye dayanan teletedavi sistemlerinin inmeli hastaların fiziksel sağlığında iyileşme sağladığı öne sürülmüştür (90).

2.8. Elektriksel Beyin Stimulasyonu

İnterhemisferik yarışma kavramına göre; inme sonrası 2 hemisfer arasındaki kortikal uyarılabilirlik dengesi değişir (91).

Etkilenen hemisferde kortikal uyarılabilirlik ve etkilenen kasların temsil edildiği alanlar azalırken, sağlam hemisferin uyarılabilirliği artar (92).

Etkilenen hemisferin, sağlam hemisferden kaynaklanan anormal derecede artmış interhemisferik inhibisyonu motor etkilenmeyi etkilemektedir (93).

Hemisferler arası kortikal uyarılabilirlik dengesinin yeniden kurulması daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Dengeyi yeniden sağlamak için 2 terapötik strateji vardır; etkilenen hemisferin kortikal uyarılabilirliğini arttırmak veya sağlam hemisferin kortikal uyarılabilirliğini inhibe etmek. Hasarlı alanın aktivitesini arttıracak çeşitli nörofizyolojik stratejiler öne sürülmektedir: Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDAS) (94).

2.8.1. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS), santral sinir sistemi içindeki motor yolların veya motor korteksin stimülasyonu ile spinal kord, periferik sinirler veya kastan elektriksel Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP)'lerin kaydedilmesi ile gerçekleştirilen bir yöntemdir (95, 96). 1980'de Merton ve Morton elektriksel stimülatör ile sağlam skalp üzerine uygulanan, yüksek voltajlı kısa süreli tek bir elektriksel uyarıyla motor nöronların uyarılabileceğini göstermişlerdir (95-97).

1985 yılında da Barker ve arkadaşları aynı elektriksel stimülatör gibi dokulardan iletilerek serebral motor korteksi stimüle eden ve daha ağrısız olan bir manyetik stimülatör ile uygulanan transkraniyal manyetik stimülasyonu kullanmaya başlamışlardır (98-101).

Manyetik stimülasyon nöronal dokunun uyarılması esasına dayanan bir methodur. Manyetik stimülatörün ürettiği dalgalı manyetik akım, hedeflenen nöronal dokuyu doğrudan uyaramaz, yolu üzerindeki nöronal dokuları uyaran bir elektrik akımının oluşmasına neden olur (101). Motor korteksin transkraniyal manyetik stimülasyonu, kortikospinal traktın en büyük çaplı, hızlı iletimli aksonlarının eksitasyonuna sekonder olarak kontralateralden motor potansiyellerin oluşumunu sağlayan bir yöntemdir (102). Bu yöntem, kortikokortikal internöronlar yolu ile presinaptik olarak kortikospinal hücreleri eksite eden intrakraniyal bir akım meydana getirmekte ve non invaziv bir şekilde santral motor yolların nörofizyolojik fonksiyonlarının incelenmesine olanak sağlamaktadır (101-103).

Oluşan bu manyetik alan, saçlı deri, kafatası kemikleri, meninksler, BOS gibi yapıların rezistansı nedeni ile 30 kat azalır ve skalpdaki yoğunluğu da elektrik alanı kadar olmaz. Manyetik alan ve oluşturduğu akımının daha az olmasından dolayı ağrı reseptörlerinin uyarımı da zordur. Bu tekniğin en önemli avantajları, non invaziv ve ağrısız oluşu dışında, hasta ile kooperasyon kurmaya ve uygulama öncesi herhangi bir hazırlık yapılmasına da gerek olmayışıdır (97). Bu yöntemde hangi nöronal elementlerin (dendritler, presinaptik terminaller, hücre somaları, efferent aksonlar veya bunların çeşitli kombinasyonları) aktive olduğu henüz bilinmemektedir. Eldeki küçük kaslardan elde edilen tek motor ünit kayıtlarına göre zayıf manyetik stimülusa yanıt alınması halinde uyarım yerinin presinaptik terminaller, kuvvetli stimülusa yanıt alınmasında da hücre soması veya aksonlar olduğu ileri sürülmektedir. Bu stimülasyon sonrasında oluşan ilk dalga, hızlı iletimli piramidal nöronların proksimal aksonlarının direkt aktivasyonu sonucu oluşan D (direkt) dalgalarıdır. Daha sonra peşpeşe gelen ve sadece korteks (gri madde) sağlam olduğunda kayıt edilebilen, kortikal eksitator inter nöronların aktivasyonu ile oluşan I (indirekt) dalgaları gelir. Medulla spinalis boyunca ilerleyen direkt ve indirekt dalgaların daha sonra birleşerek alfa motor nöronları tetikleyen post sinaptik eksitator potansiyellere eden oldukları ileri sürülmektedir (62, 95, 96, 98).

Repetitif TMU (rTMU) tek bir beyin bölgesine aynı şiddette frekans 1 ile 20 arasında uygulanan TMU uyarı dizileridir. Repetitif uyarı dizisi kortikal eksitabilite modülasyonunu da indükleyebilir. Bu etki uyarı değişkenlerine, özellikle de uyarı frekansına bağlı olarak, inhibisyonla fasilitasyon arasında değişebilir. Düşük frekanslı rTMU, 1 Hz, motor korteks eksitabilitesini baskımlarken, 20 Hz uyarı kortikal eksitabilitede geçici bir artışa sebep olabilir. Bu etkiler bireyler arasında değişkenlik gösterir, düşük frekans rTMU'nun etkileri güçlü ve uzun sürelidir (104).

rTMU insan bellek, dil, dikkat, öğrenme ve motor fonksiyonları gibi beyin fonksiyonları ile davranış arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir araç olarak kullanılmasının yanı sıra terapötik amaçlı da kullanılmaktadır. rTMU'nun en çok araştırılmış tedavi alanlarından biri, medikal tedaviye dirençli depresyon tedavisidir. Sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan yüksek ve sağ dorsolateral prefrontal

kortekse uygulanan düşük frekans rTMU tedaviye dirençli depresyon hastalarının %40' tan fazlasını iyileştirmiştir. Distoni, yazıcı krampı, spastisite, kortikal myoklonus, parkinson hastaları ve kontrolü zor olan nörojenik ağrılarda kullanım bulan rTMU, tedaviye dirençli epilepsi ve şizofrenide anormal olarak artmış kortikal eksitabiliteyi baskılamak ve semptomatik rahatlama sağlamak için kullanılmaktadır. rTMU, inme hastalarında ciddi dizabiliteye sebep veren motor güçsüzlük, afazi ve ihmal gibi önemli semptomların rehabilitasyonunda kullanılmaya başlanmıştır (105).

2.8.2. Transkraniyal Doğru Akım Stimulasyon Tedavisi

tDAS tedavisi serebral kortekse düşük ve sürekli akım vererek kortikal eksitabiliteyi düzenleyen noninvaziv bir beyin uyarım yöntemidir. Stimülatör, pozitif elektrot olan anottan negatif elektrot olan katoda düşük amplitüdü akım gönderir (5, 7). Güncel tDAS protokolü çoğunlukla bu 2 elektrodun arasından 1 veya 2 mA direkt akım vererek uygulama şeklindedir. Anodal uyarım hücre membranını depolarize ederek nöronal eksitabiliteyi arttırırken, katodal uyarım hücre membranını hiperpolarize ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır (5, 106).

Beyin stimülasyonu tedavisi yeni olmayıp, 1880'lerden bu yana beyinde veya kasta istenilen bir alanın elektrik akımı verilerek uyarılabileceği bilinmekteydi. Ancak 1900'lerin ilk yarısında ABD'de ve Avrupa'da beyne verilen doğru akımla yapılan çalışmalarda tedavi edici anlamlı bir etki saptanmadığı ve beyin aktivitesini ölçen teknikler olmadığı için tDAS tarih raflarında yerini almıştır. Rusya'da ise beyin doğru akımla uyarım çalışmaları sürdürülmüş, tDAS alkol bağımlılığı, depresyon ve ağrı tedavisinde kullanılmışsa da, çalışmalar ancak olgu sunumları düzeyinde kalmıştır (107).

1960'lı yıllarda zayıf doğru akım ile beyin stimülasyonun etkileri üzerine sistematik incelemeler yapılmaya başlanmış ve zayıf doğru akım ile nöroplastisitenin indüklenebildiği ratlarda gösterilmiştir (108). Bu etkinin de protein sentezi, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve kalsiyum düzeylerindeki değişmeye bağlı olduğu gösterilmiştir (109, 110). Son yıllarda işlevsel manyetik rezonans

görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme ve transkraniyal manyetik uyarım (TMU) gibi uyarım tekniklerinin gelişmesi ile tDAS tedavisine olan ilgi de yeniden canlanmıştır. tDAS etki mekanizması farklı olsa da TMS ile benzer etkilere sahiptir (111). tDAS'ın nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturmadan, transmembran potansiyelini etkileyerek hücre uyarılabilirliğine etki edebileceği gösterilmiştir (111, 112).

tDAS, iki elektrot aracılığı ile beyinden zayıf bir doğru akım geçirmektir. Bu akım genellikle 1-2 miliamper (mA) gücünde olup anot aracılığı ile beyne girer, dokuda yol alır ve katot alanından çıkar. Beyinde hangi alanın çalışmasında değişiklik yapılmak isteniyorsa, o alana anot veya katot bağlanmasına bağlı olarak uygulama "anodal tDAS" veya "katodal tDAS" olarak adlandırılır. Son derece basit olan bu uygulamada elektrotlar kafatası üzerinde herhangi bir alana yerleştirilebilir. Elastik bir bant ile sabit kalmaları sağlanır. Alanı 35 cm² olan bir elektrot ile 1 mA gücünde akım verildiğinde, etki yaratmak için en az üç dakika uygulama yapılmalıdır. Eğer beş dakika uygulama yapılacaksa, etki yaratmak için gerekli akım 0.6 mA olmalıdır. Fakat bu süre ve akım gücü etkinin başlangıcı için gerekli olan değerlerdir. Uyarım süresinin veya akım şiddetinin artması ile uygulama sonrası etkiler ve etkinin büyüklüğü artar. Ancak insan motor korteksinde uyarılabilirliği sadece bazı pozisyonlarda yerleştirilen elektrotların artırdığı gözlenmiştir. Akımın yönü nöronun uzunlamasına eksenini doğrultusunda olmalıdır (113). Daha küçük elektrotlar kullanıldığında, daha bölgesel bir uyarım sağlanır (114).

Elektrokonvülsif tedavide (EKT) olduğu gibi, tDAS'de de etki düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Anot negatif uç olup elektriğin beyne giriş alanı, katot ise pozitif uç olup elektriğin beyinden çıkış alanıdır. Elektrik akımı geçirildiğinde katot alanı negatif yüklenir, elektronlar bir sıra halinde katot alanına doğru itilir. Anot alanı ise, pozitif yüklenmiş olur. Beklenen ve genellikle gözlenen, anot alanının pozitif yüklenmesi nedeniyle daha aktif ve uyarılmış hale gelmesi, katot alanının ise inhibe olmasıdır. Bu durum motor korteksin uyarımında net olarak izlenir. Kafatası zayıf bir iletkenidir. EKT'de olduğu gibi, tDAS'de de verilen elektrik akımının en az %50'si çevre dokulara yayılır. Eğer kafatasını geçip doğrudan nöronlara akım verilebilseydi,

bir başka deyişle beyin doğrudan uyarılabilseydi, daha az enerji kullanmak yeterli olabilirdi. tDAS'de EKT'ye göre daha güçsüz bir akım 20-30 dakika uygulanır. Akım sabittir ve beynin bu akıma uyum sağlaması için yeterli süre vardır. EKT'de ise kısa süreli, güçlü, iki yönlü akım verilir. Beyin bu akıma uyum sağlayamaz ve nöbet aktivitesi oluşur.

Anodal tDAS uygulamasıyla nöronlarda sodyum-kalsiyum bağımlı kanalların aktivasyonu ile nöron membranlarında depolarizasyon meydana gelmekte ve kortikal nöronların uyarılabilirliği artmaktadır (6). Anodal tDAS uygulaması uzun süreli potansiyalizasyon ve uzun süreli depresyon yoluyla sinaptik iletişime etki ederek (6, 115), NMDA, katekolaminerjik, GABAerjik ve dopaminerjik yollar gibi nörotransmitter yollarını düzenleyerek nöral plastisiteyi etkiler (115). tDAS uygulanan hastalarda bu değişimlerin uygulama sonrası kısa dönemde değil uzun dönemde de gözlemlenebileceğine yönelik yayınlar bulunmaktadır (7, 116). Anodal tDAS uygulaması sonrasında GABAerjik inhibisyonun azalması ve sonuçta NMDA (N-metil D-aspartik asit) reseptör bağımlılığı, katodal tDAS uygulaması ile ise inhibe edici etkilerin glutaminerjik nörotransmisyon ile gerçekleştiği çeşitli fonksiyonel MR (fMRG) çalışmaları ile ortaya konulmuştur (117, 118). Uygulanan doğrusal akımın süresi, polaritesi, akımın yönü beyindeki değişikliğin derecesini belirleyen faktörler olarak bulunmuştur (119).

Anodal tDAS uygulaması ile intrakortikal fasilitasyonun artırılabilceği, inhibisyonun ise azaltılabilceği; katodal tDAS uygulaması ile ise anodal tDAS'nin tam tersi etkiler meydana getirilebileceği ortaya konulmuştur (120).

Anodal tDAS'ın uygulama esnasında ve uygulama sonrasında kortikal eksitabiliteyi arttıran nörofizyolojik etkileri benzer olsa da etki mekanizmaları farklıdır. Stimülasyon esnasında anodal ve katodal tDAS ön planda istirahat membran potansiyelini etkiler ve sinaptik plastisitede önemli bir değişiklik yapmaz (6). Motor eşik değeri anodal stimülasyon ve katodal stimülasyon ile değiştirilemez ki bu da tDAS'ın ön planda internöronları etkilediğini gösterir (6).

Stimülasyon sonrası etkilerin tetiklenmesi ise membran depolarizasyonuna bağlıdır (6). Anodal tDAS uygulama sonrası etkileri hem GABAerjik (kısa intervalli intrakortikal inhibisyon), hem de glutaminerjik (intrakortikal fasilitasyon) sinapslardaki modülasyona bağlıdır (6, 119). Anodal stümülasyonda intrakortikal fasilitasyon artarken, kısa intervalli intrakortikal inhibisyon azalır; bu değişimler sinaptik modülasyonun korteksteiki internöronlarda olduğunu gösterir (6, 119). Uygulama sonrası uzun süreli etkilerden NMDA reseptör aktivitesi düzenlenmesi sorumlu tutulmuştur (5, 6). Etkinin uzun süreli devamı için tekrarlayan uygulamalar gerekir (116).

Katodal tDAS'nin stimülasyon sonrası etkileri ise glutamaterjik sinapsların modülasyonuna bağlıdır. GABAerjik interneronların modülasyonuna yönelik kanıt katodal tDAS etki mekanizmasında daha az açıktır. MR spectroscopy kullanılarak katodal tDAS sonrası uyarılmış kortekste GABA konsantrasyonunda bir düşüş gözlenmiştir. Bu GABA ve glutamat arasındaki yakın biyokimyasal ilişki ile açıklanabilir (121).

Yakın zamanda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları tDAS mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmuştur. PET, fMRG gibi görüntüleme yöntemleri bölgesel kan akımlarında meydana gelen değişiklikler, glutaminerjik nörotransmisyon ve membran foksiyonlarındaki değişikliklerin stimülasyon alanından uzak bölgelerde de gösterilmesine imkan tanımıştır (5, 122).

tDAS noninvaziv, yan etkisi yok denecek kadar az, ucuz ve kullanımı kolay, beyin uyarım tekniklerinden biridir (7). tDAS ile günümüze kadar yapılan çalışmalarda; uygulama bölgesinde hafif kaşıntı, geçici baş ağrısı, halsizlik ve bulantı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiş; güvenilirlik çalışmalarında nöronal hasar bildirilmemiştir (6). Poreisz ve arkadaşları motor, pariyetal veya oksipital kortekslere tDAS uygulanmış olan 567 kişinin sonuçlarını gözden geçirmiştir. Yan etki veya rahatsızlık hissi ile tDAS uygulamasının sonlandırılmasını isteyen kimse saptamamışlardır. Olguların %70'i elektrotun altındaki alanda hafif bir karıncalanma, üçte biri tedaviden sonra yorgunluk hissi ve üçte biri elektrot alanında kaşıntı

bildirmişlerdir. Baş ağrısı %11, bulantı %3, uykusuzluk ise %1 oranında bildirilmiştir (123).

tDAS'nin sağlıklı kişilerde davranışsal etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı araştırmalar ağrı, migren, fibromiyalji, depresyon ve epilepsi tedavisinde olumlu sonuçlar bildirmiştir. Ancak çok merkezli, büyük araştırmalar yapılmamıştır. Sağlıklı kişilerde yapılmış birçok çalışma tDAS'nin motor işlevleri ve kontrolü artırdığını göstermiştir.

Öğrenme, kortikal yapıda işlevsel değişiklikler gerektiren bir süreçtir. Zayıf doğru akımla oluşan nöroplastik değişimler, öğrenme sürecini kuvvetlendirir. Maymunlarda dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) anodal uyarımı bilişsel görevlerde iyileşme, katodal uyarım ise bilişsel görevlerde bozulma yaratır; dışarıdan kortikal uyarılabilirliğin artırılması öğrenme sürecini olumlu etkiler (124). Öğrenme sırasında anodal uyarım yapılması, öğrenme bittikten hemen sonra ise katodal uyarım ile aynı alanda inhibisyon yaratılması, öğrenme için en elverişli koşul olarak bildirilmiştir (125). Günümüzde belleğin oluşmasında uzun dönem potensiasyonun önce artması ve peşinden görece azalmasının önemli olduğu fikri ile uyumludur. Böylece öğrenme sonrası kullanılmayan sinaptik bağlantılar baskılanabilecek ve öğrenmenin etkisi pekiştirilecektir. Fregni ve arkadaşları sol DLPFC anodal uyarımı sırasında çalışan belleği test eden görevlerde artmış performans bildirmişlerdir (126). Bu sonuçlar tDAS'nin basit ve karmaşık işlevlerde, algıda ve davranışta etkili olduğunu düşündürür. Etki, uyarım parametrelerinin yanı sıra, testte verilen görevin karmaşıklığına ve tarzına da bağlıdır.

tDAS uygulamalarında iki alan ön plana çıkar. İlki nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda nöroplastisite değişikliklerinin incelenmesi, diğeri ise nörolojik hastalıklarda ve psikiyatrik bozukluklarda klinik faydanın incelenmesidir. Psikiyatri hastalarında 1960'larda yapılan bazı çalışmalarda bilateral frontotemporal elektrot ve dize takılmış bir referans elektrot kullanılmıştır. Böylece beyin sapının uyarılması planlanmıştır. Bu protokol ile uyarılabilirliği artıran anodal uyarımın depresif belirtilere, azaltan katodal uyarımın ise manik belirtilere iyi geleceği düşünülmüştür

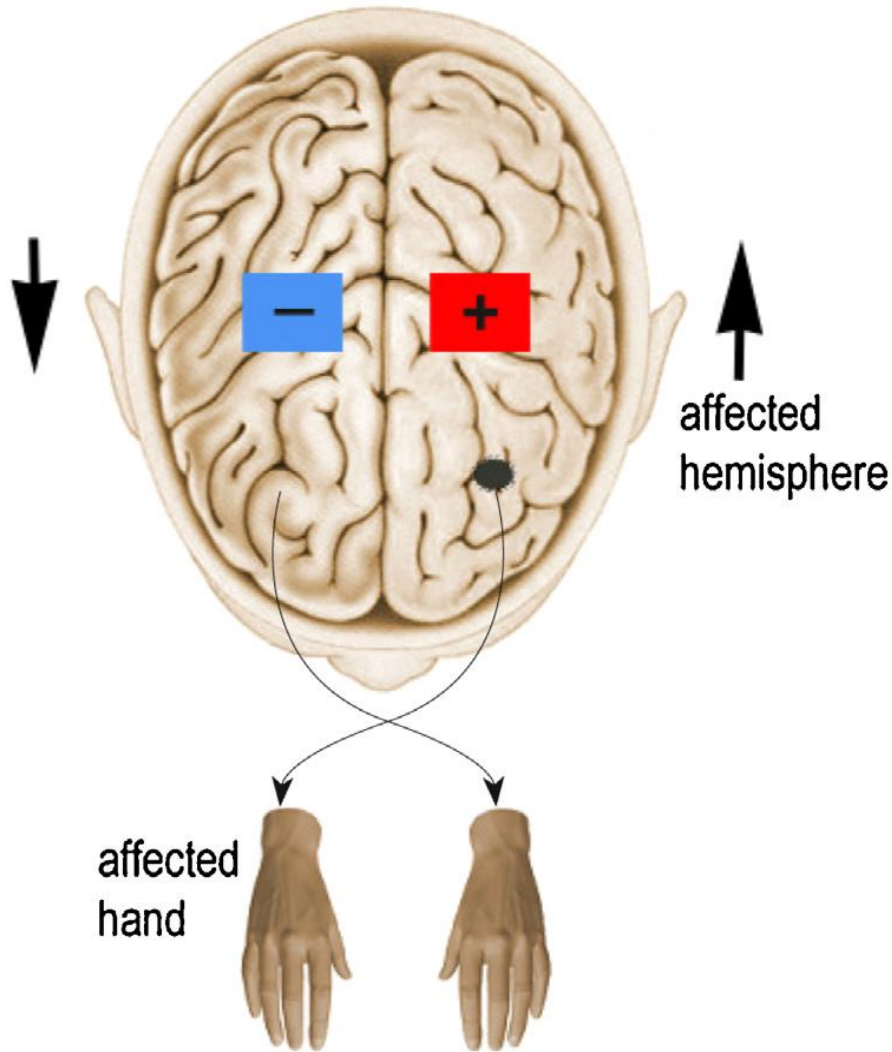
(127, 128). Ancak daha sonraki izleme çalışmalarında farklı hasta alt gruplarında olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Şizofreni hastalarında ise, bu protokol etkisiz bulunmuştur (129). İşlevsel görüntüleme çalışmalarında, depresyon hastalarında sol DLPFC hipoaktivitesi, sağ prefrontal korteks (PFC) hiperaktivitesi izlenmiştir. Prefrontal aktivitenin normalizasyonu, depresyonda klinik belirtileri azaltabilir. Benzer biçimde sol PFC'ye TMS uygulaması ile depresyon belirtileri de düzelir. tDAS'nin de benzer etkiler yarattığı, çift kör sham kontrollü bir pilot çalışmada gösterilmiştir (130). Majör depresyonu olan hastalarda beş gün sol DLPFC anodal ve sağ frontotemporal kortekse katodal uyarım, diğer grupta ise sham uyarım yapılmıştır. Başlangıç değerlerine ve sham grubuna göre, tDAS grubunda Beck Depresyon Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu açıdan tDAS depresyon tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Antidepresan etkinlik, sol DLPFC'de nöronal depolarizasyon ve bunu izleyen artmış uyarılabilirliğe bağlıdır.

Parezisi olan kronik inme hastalarında 'öğrenilmiş kullanmama' adı verilen bir maladaptif plastisite gözlenir (131). Parezik organın uzun süre kullanılmaması, motor kortikal temsilini azaltır. Bu alanın uyarılabilirliği azalır ve motor işlevler rehabilitasyona rağmen düzelmez. Kontralateral motor korteksin hiperaktivitesi de transkallozal biçimde hasarlı hemisferin inhibisyonuna neden olur. Kolda perezisi olan kronik inme hastalarında, lezyonlu hemisferde, primer motor korteksin 20 dakika anodal uyarımı ile ince motor beceri performansında artış gözlenmiştir (132). Bir başka çalışmada ise, lezyon olmayan korteksin katodal uyarımını eşit oranda etkili bulunmuştur (11).

tDAS bazı nöropsikiyatrik hastalıklar için umut verici bir yardımcı tedavidir. Beyni incelemede önemli bir nörobilimsel araçtır. Ahlaksal değerler, yanılğı ve karar mekanizmalarında etkisi olabileceği için, uygulamalarda etik kurallar göz önüne alınmalıdır (133-135). Çalışmalarda tDAS ile dikkat ve bellek süreçlerinde pozitif değişiklikler gözlenmiştir (136). Tıpkı amfetaminler gibi tDAS'nin de dikkat ve bellek süreçlerine olumlu etkileri ve performansı artırıcı özelliği olması nedeniyle sınavlardan önce kullanımının etik tarafı ele alınmalı ve bilim dışı uygulamalar

konusunda dikkatli olunmalıdır. Ucuz ve teknik olarak basit bir cihaz olmasından dolayı kolay ulaşılabilir. Etkiler kısa süreli olsa da, uzun süreli kullanımlarda maladaptif değişikliklere neden olma olasılığı vardır.

Literatürde inme geçiren hastalarda non-invaziv beyin stimülasyon tekniği olan tDAS tedavisinin üst ekstremité fonksiyonlarına etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar son yıllarda artmıştır (9-13).



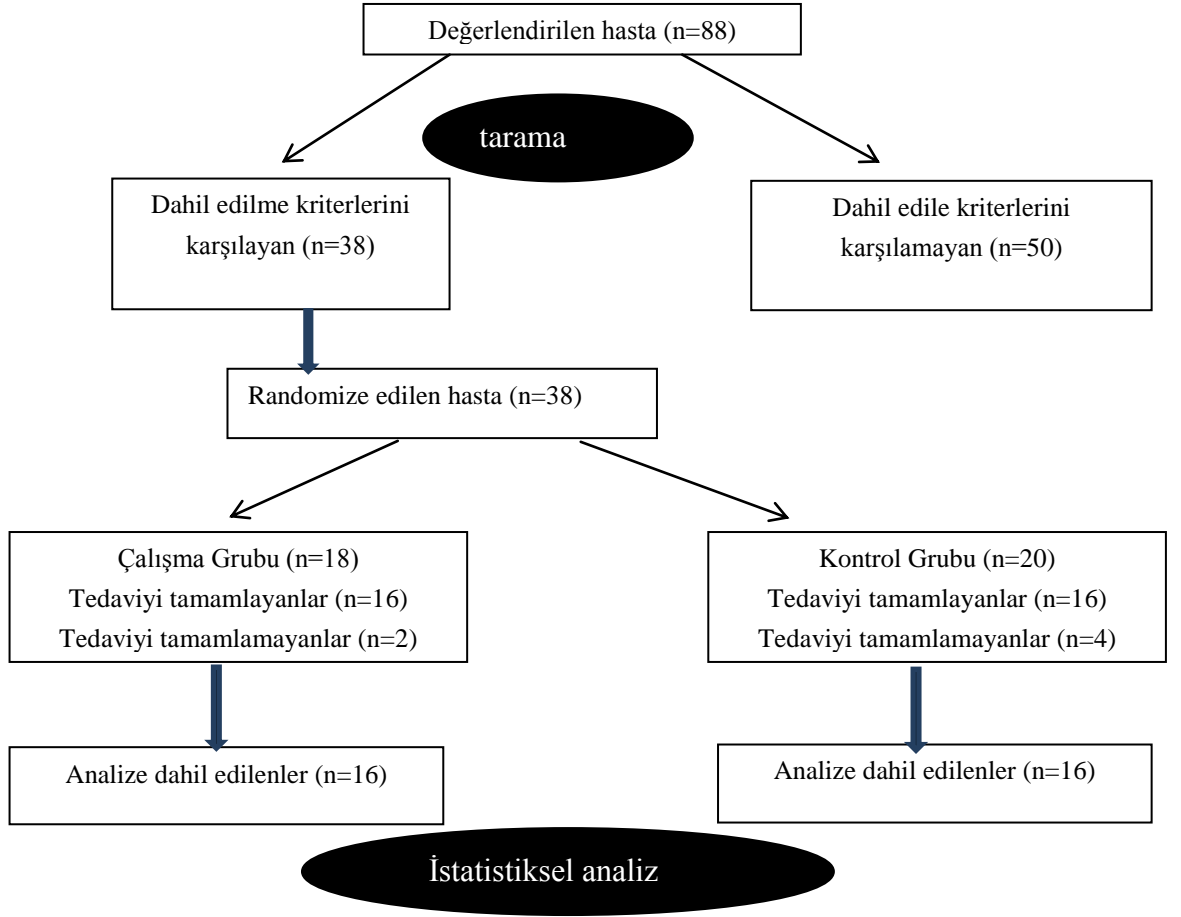
Şekil 2.1. Bilateral tDAS uygulamasında anodal ve katodal elektrotların kafa derisi üzerinde standart uygulama koordinatları

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için 21/08/2015 tarihinde KA15/271 numarası ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplaması NCSS-PASS 2007 programı kullanılarak, transkraniyal doğru akım grubunda Fugl-Meyer test değerlendirme sonucunun sham grubuna göre en az 2,4 birim daha fazla olacağı öngörüldüğünde %90 güç ve %5 tip I hata düzeylerinde, her bir gruba 16 kişi olmak üzere toplam 32 kişialınması gerektiği bulunmuştur.

3.1.Hasta Gruplar

Çalışmada, 01/08/2016-20/01/2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde rehabilite edilmek üzere yatırılmış olan 88 inme hastası değerlendirildi. Bunlar arasında araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve katılmaya gönüllü olan 32 hastaya önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Çalışma akış şeması Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1) 18-75 yaş arası, kadın veya erkek
- 2) Klinik değerlendirme ve beynin bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ilk kez vasküler bir lezyon nedeniyle inme tanısı konmuş
- 3) Olayın üzerinden en az 3 ay geçmiş
- 4) Tıbbi durumu stabil
- 5) Kognitif fonksiyonları korunmuş olan hastalar

Dışlama kriterleri;

- 1) Sensoriyel afazi
- 2) Neglect sendromu

- 3) Epilepsi öyküsü
- 4) Kalp pili
- 5) Geçirilmiş kraniyal cerrahi öyküsü
- 6) Beyin tümörü
- 7) İntrakraniyal metalik implantı
- 8) Ciddi işitme ve görme kaybı
- 9) Ciddi spastisitesi (Modifiye Ashworth skalasına göre grade 3-4) olan hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, inme sonrası geçen süre, inme etyolojisi (iskemik veya hemorajik), etkilenen tarafı hasta takip formuna kaydedildi, randomize edilmek için numaralandırıldı. Random Allocation Software adlı serbest yazılım kullanılarak bilgisayar sisteminde düzenlenmiş randomizasyon şemasına göre 16'sı tDAS grubu, 16'sı kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Araştırma çift kör olarak yürütüldü, hasta ve değerlendiren doktor hangi hastanın çalışma grubunda, hangi hastanın kontrol grubunda olduğunu bilmiyordu. Yürütücü ve iş uğraşı terapisti ise kör değildi.

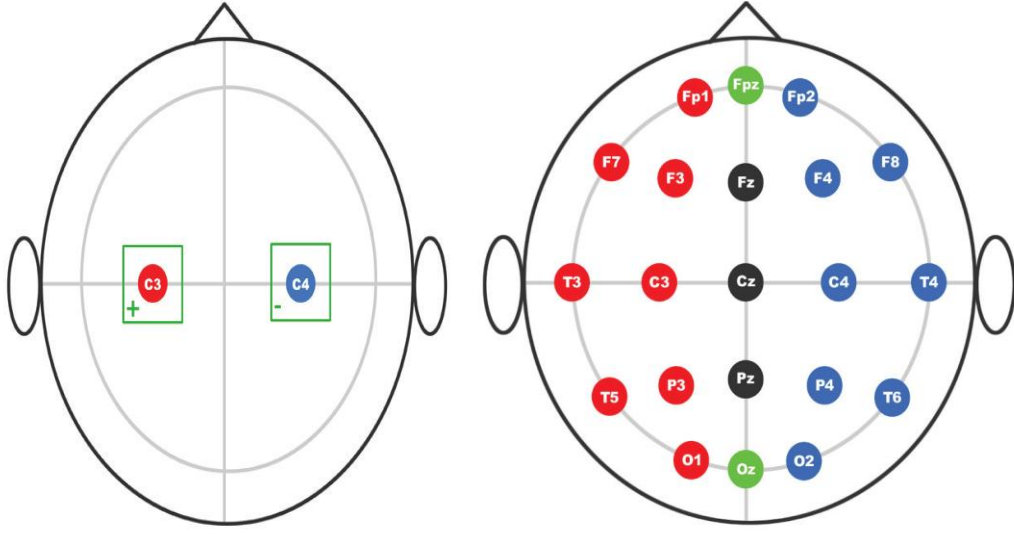
Her iki gruptaki hastalara 3 hafta süreyle, haftanın 5 günü, günlük ortalama 60-120 dakika boyunca konvansiyonel üst ekstremité rehabilitasyon programı (nörofasilitasyon teknikleri, eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, iş uğraşı terapisi) uygulandı. tDAS grubundaki hastalara konvansiyonel inme rehabilitasyon programına ek olarak iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı olarak 3 hafta süreyle, haftada 5 gün, günde 30 dakika süreyle 2 mA akım dozunda sabit akım stimülasyonu uygulandı.

Araştırmamızda tDAS için sabit akım stimulatörü olarak çift kanallı sabit akım stimulatörü (ZMI Electronics LTD.,Taiwan,2012) kullanıldı (Şekil 3.2).Sabit akım stimulatörü, sürekli sistemdeki rezistansı monitörize ederek doğru akımın sabit şekilde verilmesini sağladı. Uygulama için dikdörtgen şeklinde elektrotlar (5.5 cm × 4 cm; 22 cm²) kullanıldı.



Şekil 3.2. Sabit Akım Stimulatörü

Elektrot yerleşimini belirlemek için Uluslararası EEG 10/20 Sistemi kullanıldı. Bu sisteme göre elektrot yerleşimleri Şekil 3.3'de gösterilmiştir. Elektrot yerleşimi için öncelikle burun kökü (nasion) ile protuberensiya oksipitalis (inion) arasındaki uzaklık ölçüldü. Bu uzaklığın orta noktası Cz (verteks) olarak belirlendi. Araştırmamızda C3 alanının belirlenmesi için traguslar arası mesafe ölçüldü ve verteksten bu mesafenin %20'si kadar laterale gidilerek C3-C4 alanı belirlendi. Skalpta C3-C4 lokalizasyonuna uygulanan elektrot izotonik solusyon ile ıslatıldı. Saçlı deri alkollü pamuk ile temizlendi. Bihemisferik tDAS uygulaması etkilenmiş hemisferde C3 motor alanına anodal elektrot ; karşı taraf C4 motor alana katodal elektrot yerleştirilerek uygulandı. Anodal tDAS ipsilezyoner motor kortekste eksitabiliteyi uyararak, katodal tDAS kontralezyoner motor kortekste eksitabiliteyi inhibe ederek etki etmektedir. Sham tDAS grubunda ise elektrotlar bihemisferik uygulama benzeri yerleştirildi, cihaz açılarak hastanın ilk karıncalanma hissini hissetmesi sağlandı (30 sn), sonrasında hastaya fark ettirmemeye özen gösterilerek akım kesildi. İki gruba da (bihemisherik tDAS ve sham) uygulama iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı olarak yapıldı. Uygulama bihemisferik stimulasyon yapılan hastalarda 30 dk, 2 mA, plasebo tDAS grubuna 30 dk olmak üzere toplam 15 seans tedavi yapıldı.



Şekil 3.3. 10/20 EEG sistemi ve elektrot yerleşimi



Şekil 3.4. Hemiplejik hastanın iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı tDAS uygulanırken görüntüsü

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Hastaların tedavi öncesi ve 15 seanslı tedavi sonrası 1. haftada klinik değerlendirmeleri yapıldı.

3.2.1. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)

Kişilerin günlük yaşam aktivitelerine ilişkin performanslarını değerlendiren bir ölçektir. 18 maddeden oluşur ve kişilerin fonksiyonlarını, fiziksel/motor fonksiyon (13 madde) ve kognitif fonksiyon (5 madde) olmak üzere 2 ana bölümde değerlendirir. Maddeler ayrıca 6 alt başlık (kendine bakım, sfinkter kontrolü, transferler, hareket, iletişim ve sosyal-algı) altında gruplanır. Her madde 1-7 arasında skorlanır; 1 tam yardımı, 7 ise tam bağımsızlığı gösterir. Total skoru 18-126 (tam bağımlı-tam bağımsız) arasında değişir. Ölçeğin Türk popülasyonuna adaptasyonu, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (137).

FBÖEk 5'de görülmektedir.

3.2.2. Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME)

İnme hastalarının motor gelişimini değerlendiren bir testtir. Signe Brunnstrom 1966 yılında çok fazla sayıdaki hemiplejik hastada gözlemlediği iyileşme evrelerini tanımlamıştır. Bu evrelemede üst ekstremité, alt ekstremité ve el ayrı ayrı değerlendirilir ve inme hastasının iyileşme süreci 6 evre olarak tanımlanır. Bu evrelemeye göre en düşük evre, evre 1 (flask, hiçbir hareketin olmadığı evre); en yüksek evre ise, evre 6 (normal motor fonksiyonun olduğu evre) olarak belirlenmiştir. Yüksek Brunnstrom evreleri motor gelişimin daha iyi olduğunu gösterir (138).

Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME) Ek 6'da görülmektedir. Çalışmada hastaların üst ekstremité ve el BME dereceleri belirlenerek hasta takip formuna kaydedildi.

3.2.3. Fugl Meyer Üst Ekstremitte Motor Değerlendirme Ölçeği

Etkilenen taraftaki motor iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan Fugl Meyer (FM) üst ekstremitte motor değerlendirme ölçeği Ek 4'te görölmektedir. FM değerlendirmesi inme sonrası sensörimotor iyileşmeyi kantitatif olarak değerlendirmeye yönelik geliştirilmiş ilk ölçüttür. Twitchell ve Brunnstrom'un motor iyileşme evreleri esas alınarak hazırlanmıştır. Motor fonksiyon (üst ve alt ekstremiteler), duyu fonksiyonu, denge, eklem hareket açıklığı ve eklem ağrısı olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır. Motor fonksiyon değerlendirmesi en sık kullanılan bölümüdür ve uygulanması yaklaşık 20 dakika sürmektedir. Maddeyi gerçekleştirebilme üç derecede (0: Gerçekleştiremiyor, 1: Kısmen gerçekleştiriyor, 2: Tamamen gerçekleştiriyor) değerlendirilir. Bölümler arasındaki puanlar şu şekilde dağılmıştır; 100 puan motor fonksiyon (66 üst ve 34 alt), 24 puan duyu (hafif dokunma ve pozisyon hissi), 14 puan denge (6 oturma ve 8 ayakta durma), 44 puan eklem hareket açıklığı ve 44 puan eklem ağrısıdır (139).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011.IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin ortalama±standart sapma ve Medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken, bağımsız iki grup karşılaştırması için parametrik test koşulları sağlanıyorsa bağımsız 2 grup arası fark testi (Student's t test), parametrik test koşulları sağlanamıyor ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik test koşulları sağlanıyorsa bağımlı iki grup arası fark karşılaştırma testi (paired t test) ile analiz edilmiştir. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 tDAS grubu, 20 kontrol grubu olmak üzere 38 hasta dahil edildi. tDAS grubundaki 2 hasta, kontrol grubundaki 4 hasta tedaviyi tamamlamadan kendi istekleri üzerine taburcu edildiler. tDAS grubunda 16 hasta, kontrol grubunda ise 16 hasta olmak üzere toplam 32 hasta çalışmayı tamamladı ve istatistiksel analiz bu veriler üzerinden yapıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’de yer almaktadır. Tablo 4.1’e göre çalışmada yer alan hastaların %59’u (n:19) erkek, %41’i (n:13) kadın hastadır. Hastaların yaşları 38 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalama $63,53 \pm 11,28$ ’dir. Hastaların %84’ü (n:27) evli, %16’sı (n:5) evli değildir. Örneklemde yer alan kişilerin %12,5’i (n:4) okuryazar değil, %43,8’i (n:14) ilkokul, %18,8’i (n:6) ortaokul, lise ve %25’i yüksekokul mezunudur.

Hastaların etiyolojisinde %75’i (n: 24) iskemik, %25’i (n:8) hemorajiktir. Hastalık süresi 90 ile 2555 gün arasında değişmekte olup, $397,69 \pm 551,79$ gündür. Hastaların %50’si sağ hemiplejik, %50’si sol hemiplejiktir. Çalışmada yer alan hastaların %75’inde hipertansiyon, %28’inde (n:9) diabetes mellitus (DM), %19’unda (n:6) aritmi ve %25’inde (n:8) koroner arter hastalığı (KAH) bulunmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler (n:32)	%
Cinsiyet	
Erkek (n:19)	%59
Kadın (n:13)	%41
Medeni Durum	
Evli (n:27)	%84
Bekâr (n:5)	%16
Eğitim	
Okuryazar değil (n:4)	%12,5
İlkokul (n:14)	%43,8
Ortaokul- Lise (n:6)	%18,8
Yüksekokul (n:8)	%25
Etiyoloji	
İskemik (n:24)	%75
Hemorajik (n: 8)	%25
Hemiplejik taraf	
Sağ (n:16)	%50
Sol (n:16)	%50
Hipertansiyon	
Var (n:24)	%75
Yok (n:8)	%25
DM	
Var (n:9)	%28
Yok (n:23)	%72
Aritmi	
Var (n:6)	%19
Yok (n:26)	%81
KAH	
Var (n:8)	%25
Yok (n:24)	%75

Araştırmada her iki grupta yer alan hastaların yaşları arasında fark olup olmadığı Mann Whitney-U testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analize göre sham grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları ($63,50 \pm 12,60$) ile bihemisferik tDAS grubunda yer alanların yaş ortalamaları ($63,56 \pm 10,20$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Benzer olarak her iki grupta yer alan hastaların hastalık süreleri arasında fark olup olmadığı Mann-WhitneyU testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre sham grubunda yer alan hastaların hastalık süresi ortalamaları ($442,75 \pm 687,44$) ile bihemisferik tDAS grubunda yer alanların hastalık süresi ortalamaları ($352,63 \pm 390,332$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.2’de örnekleme yer alan tDAS ve sham grubu hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 4.2. tDAS ve sham grubu hastaların demografik özellikleri karşılaştırması

Özellikler	tDAS (n:16)	Sham (n:16)	p
Yaş (Ortalama \pm SS)	63,56 \pm 10,19	63,50 \pm 12,60	0,895
Hastalık süresi (Ortalama \pm SS)	352,62 \pm 390,32	442,75 \pm 687,43	0,704
Cinsiyet (Kadın/ Erkek)	6/10	7/9	0,723
Etiyoloji (İskemik / Hemorajik)	11/5	13/3	0,422
Hemiplejik taraf (Sağ / Sol)	10/6	6/10	0,164

Tablo 4.3’te sham ve bihemisferik tDAS grubunda yer alan kişilerin hastalıklarına eşlik eden hastalıkların sıklığı ve yüzdesi yer almaktadır. Gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. tDAS ve sham grubu hastaların eşlik eden hastalıkları

	tDAS (n:16)	Sham (n:16)	Toplam	p
Hipertansiyon				
Var	12 (%50)	12 (%50)	24 (%100)	
Yok	4 (%50)	4 (%50)	8 (%100)	0,500
DM				
Var	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9 (%100)	0,255
Yok	12 (52,2)	11 (%47,8)	23 (%100)	
Aritmi				
Var	4 (%66,7)	2 (%33,3)	6 (%100)	0,147
Yok	12 (%46,2)	14 (%53,8)	26 (%100)	
KAH				
Var	3 (%37,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	0,399
Yok	13 (%54,2)	11 (%45,8)	24 (%100)	

Tablo 4.4'te araştırmada yer alan hastaların BME, FM ve FBÖ giriş ve çıkış sonuçları yer almaktadır.

Tablo 4.4. Hastaların Brunstrom motor evreleme, Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği giriş ve çıkış değerleri

Fizik Muayene Sonuçları (n:32)	Min-Max	Ortalama \pm SS	Ortanca (Mean)
Brunstrom kol giriş	1-6	2,72 \pm 1,55	2,5
Brunstrom kol çıkış	1-6	3,38 \pm 1,86	3,00
Brunstrom el giriş	1-6	2,62 \pm 1,58	2,5
Brunstrom el çıkış	1-6	3,25 \pm 2,03	3,00
Fugl meyer üst ekstremite motor değerlendirme giriş	4-63	26,13 \pm 20,50	23,50
Fugl meyer üst ekstremite motor değerlendirme çıkış	4-64	31,56 \pm 22,08	28,00
FBÖ giriş	19-114	58,31 \pm 28,47	45,00
FBÖ ıkış	21-121	73,28 \pm 29,61	72,00
Mini mental test	14-30	23,84 \pm 3,87	23,00

Gruplar arasındaki farklar

Tablo 4.5'te tDAS ve sham grubundaki hastaların FM ve FBÖ skorları giriş ve çıkış değerleri Mann-WhitneyU testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre FBÖ giriş ($p=0,05$) ve çıkış değerlerinde tDAS ve sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 4.5. tDAS ve sham grubundaki hastaların Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış değerleri karşılaştırması

	tDAS (n:16) Ortalama \pm SS	Sham (n:16) Ortalama \pm SS	z	P
Fugl meyer üst ekstremitte giriş	25,88 \pm 17,66	26,38 \pm 23,60	-0,378	0,706
Fugl meyer üst ekstremitte çıkış	35,00 \pm 20,73	28,12 \pm 23,50	-0,906	0,381
FBÖ giriş	65,44 \pm 28,43	51,19 \pm 27,53	-1,906	0,050*
FBÖ çıkış	88,19 \pm 24,61	58,37 \pm 27,24	- 2,983*	0,002**
Mini mental test	23,94 \pm 3,89	23,75 \pm 3,97	-0,003	1,000

* $p=0,05$; ** $p<0,05$

Tablo 4.6'da tDAS ve sham grubundaki hastaların BME skorları giriş ve çıkış değerleri arasındaki fark paired sample t testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 4.6. tDAS ve sham grubundaki hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış değerleri karşılaştırması

Fizik Muayene Sonuçları	Hasta (n:16)		Sham (n:16)		p
	Median	Ortalama ± SS	Median	Ortalama ± SS	
Brunstrom kol giriş	3	2,56 ± 1,21	2	2,88 ± 1,86	0,847
Brunstrom kol çıkış	4,5	3,75 ± 1,73	2	3,00 ± 1,97	0,287
Brunstrom el giriş	3	2,63 ± 1,31	2	2,63 ± 1,86	0,861
Brunstrom el çıkış	4,5	3,75 ± 2,02	2	2,75 ± 1,98	0,154

Tablo 4.7’de tDAS grubu hastaların FM ve FBÖ skorları giriş ve çıkış sonuçları arasındaki fark Mann-WhitneyU testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre giriş ve çıkış sonuçları, birbirinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,001$). Hastaların giriş bölümünde yer alan değerleri, çıkış bölümünde yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür.

Tablo 4.7. tDAS grubu hastaların Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması

	TDAS grubu (n:16) (Ortalama ± SS)	t	p
Fugl meyer giriş	25,88 ± 17,66	-5,129	0,001
Fugl meyer çıkış	35,00 ± 20,73		
FBÖ giriş	65,44 ± 28,43	-5,143	0,001
FBÖ çıkış	88,19 ± 24,61		

Tablo 4.8’de tDAS grubu hastaların BME skorları giriş ve çıkış sonuçları arasındaki fark paired sample t testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre giriş ve çıkış sonuçları, birbirinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark göstermektedir ($p < 0,001$). Hastaların giriş bölümünde yer alan değerleri, çıkış bölümünde yer alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür.

Tablo 4.8. tDAS grubu hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması

Fizik Muayene Sonuçları	Giriş (n:16)		Çıkış (n:16)		p
	Median	Ortalama ± SS	Median	Ortalama ±SS	
Brunnstrom kol	3	2,56 ± 1,21	4,5	3,75±1,73	0,001
Brunnstrom el	3	2,63 ± 1,31	4,5	3,75 ± 2,01	0,001

Tablo: 4.9’de sham grubu hastaların FM ve FBÖ skorları giriş ve çıkış sonuçları arasındaki fark Mann-WhitneyU testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre giriş ve çıkış sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Sham grubu hastaların Brunstrom motor evreleme, Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skorları giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması

	Sham (n:16) Ortalama ± SS	t	p
Fugl meyer giriş	26,38 ±23,60	-2,146	0,103
Fugl meyer çıkış	28,12 ±23,50		
FBÖ giriş	51,19 ± 27,53	-2,023	0,145
FBÖ çıkış	58,37 ±27,24		

Tablo: 4.10’da sham grubu hastaların BME skorları giriş ve çıkış sonuçları arasındaki fark paired sample t testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre giriş ve çıkış sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Sham grubu hastaların Brunstrom motor evreleme giriş ve çıkış sonuçları karşılaştırması

Fizik Muayene Sonuçları	Giriş (n:16)		Çıkış (n:16)		p
	Median	Ortalama ± SS	Median	Ortalama ±SS	
Brunstrom kol	2	2,88 ± 1,86	2	3,00 ± 1,97	0,364
Brunstrom el	2	2,63 ± 1,86	2	2,75 ± 1,98	0,364

Tablo 4.11’de hastaların delta Fugl-meyer ve delta FIM sonuçları tDAS ve sham grupları arasında Mann-Whitney U testine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,0001).

Tablo 4.11. Gruplar arası üst ekstremitte Fugl-Meyer ve Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru kazançları

Kazanç puanları (ort. ± std.s.)	TDAS grubu	Sham grubu	Z	P
Fugl-Meyer	9,12 ± 7,11	1,75 ±2,04	-3,702	0,001*
FBÖ	22,75 ±17,69	7,18 ± 5,75	-3,458	0,001*

Hastaların BME, FM ve FBÖ skorları giriş ve çıkış sonuçlarının hastaların yaşları ve hastalık süreleriyle ilişkili olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hastaların yaşları ile demografik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Ancak hastaların hastalık süreleri ile Brunstrom kol çıkışı (r: 0,349; p≤0,049), hastalık süresi ile Brunstrom el çıkış ile (r: 0,347; p≤0,050) ve hastalık süresi ile mini mental test değeri (r: 0,350; p≤0,048) arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf ilişki olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

İnme, dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alan ölüm nedeni olmasının yanında, akut inme tedavisindeki yeniliklerle ve artan insan ömrü ile birlikte en sık özürllülüğe yol açan hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnme sonrası sık görülen üst ekstremitte parezisi hastaların günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan en önemli sorunlardan biridir. Kişilerin beslenme, giyinme, hijyen gibi günlük temel ihtiyaçlarını karşılayabilmesi ve hatta kendini yeterince ifade edebilmesinde bile üst ekstremitte ve elde yeterli kas gücü ve koordinasyon gereklidir (55, 57).

İnme rehabilitasyonunda amaç; gelişen özürllülüğü en alt düzeye indirmek, fonksiyonları en üst noktaya çıkarmak, komplikasyonları önlemek, sekonder amaç; olayın tekrarını önlemektir (140).

İnme geçiren hastaları daha fonksiyonel ve daha bağımsız hale getirmek için yeni yaklaşımlar ve tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bu yaklaşımların hepsinde beynin plastisite yeteneğini harekete geçirmek ve kaybedilen beyin fonksiyonlarını tekrar kazanabilmek ya da devam ettirebilmek amaçlanır (56).

Güvenilir ve ağrısız noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinden olan tDAS ve TMS uygulamaları beynin hasarlı bölgelerinin plastisitesini ve yeniden düzenlenmesini teşvik eden yöntemlerdir ve inme hastalarının tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar aktif olarak yürütülmektedir. TMS ile kıyaslandığında tDAS daha ucuz, taşınabilir ve günlük pratikte uygulaması daha kolay bir yöntemdir, ayrıca TMS ile epileptik nöbetler tetiklenebilir. Bugüne kadar yapılmış çok sayıda çalışmada tDAS uygulama sonrasında epileptik nöbet kaydedilmemiştir (141).

Transkranial doğru akım stimülasyonu; stimülasyonun parametrelerine, yoğunluğuna, süresine ve konumuna bağlı olarak fonksiyonel değişiklikleri başlatan, rahat ve ağrısız bir kortikomotor stimülasyon tekniğidir (142).

Anodal tDAS uygulamasıyla nöronlarda sodyum-kalsiyum bağımlı kanalların aktivasyonu ile nöron membranlarında depolarizasyon meydana gelmekte ve kortikal nöronların uyarılabilirliği artmaktadır (115). Bu etki uyarımın polaritesine ve akım şiddetine bağlıdır (6). Çalışmalar ile tDAS sonrası meydana gelen kortikal uyarılmanın NMDA reseptör aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir ve asetilkolinin de bu nöroplastisitenin konsolidasyonunda önemli olduğu vurgulanmıştır (6, 116). Noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinin uygulanmasıyla ortaya çıkan değişikliklerin uygulama sonrası da devam etmesi uzun dönem sinaptik değişimler olmasına bağlıdır (111, 115).

Katodal tDAS'nin etkileri ise glutamaterjik sinapsların modülasyonuna bağlıdır (8). Uyarılan kortekste glutamat konsantrasyonu önemli ölçüde azalmaktadır. GABAerjik internöronların katodal tDAS ile modülasyonuna yönelik kanıtlar ise daha az açıktır. Katodal tDAS sonrası uyarılan kortekste GABA konsantrasyonunda bir azalma gözlenmiştir (13).

Schlaug ve Renga, transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDAS) ve motor öğrenmenin kombinasyon halinde uygulandığında, serebral korteksin fonksiyonlarını arttırdığını ve fonksiyonel iyileşmenin desteklendiğini bildirmiştir (13).

Stefan ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde serebral korteks stimülasyonunun periferik aktiviteler ve merkezi uyaranlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir (143).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda tDAS'nin kortikal eksitabilite ve performans üzerindeki etkisinin kısa süreli ve değişken olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle uygulamanın tekrarlayıcı seanslar halinde olmasının daha etkin olacağı düşünülmüştür (120).

Tekrarlayan seanslarla tDAS uygulaması ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve plejik üst ekstremitelerde konvansiyonel tedaviye göre ek motor kazanımlar elde edildiği bildirilmiştir (9-13, 80, 144).

Literatürdeki çalışmalar tarandığında anodal tDAS'nin inme sonrası etkilenen üst ekstremitenin motor geri kazanımı üzerindeki etkilerini araştıran altı plasebo kontrollü insan çalışması (n = 91) vardır. Bu çalışmalarda stimülasyon parametreleri 4 çalışmada 1 mA şiddetinde 20 dakika süreyle uygulanırken; 1 çalışmada 0.5 mA şiddetinde 15 dakika süreyle, 1 çalışmada da 2 mA şiddetinde 20 dakika süreyle uygulanmış. Sadece 1 çalışmada iskemik ve hemorajik inme hastaları alınırken diğer tüm çalışmalarda iskemik inme hastaları dahil edilmiş. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut inme hastaları dahil edilirken diğer çalışmalarda subakut ve kronik inme hastaları üzerinde tDAS uygulaması yapılmış. Sonuçlara göre üst ekstremiten motor kazanımlarına olumlu etkiler açısından en iyi kanıt subakut ve kronik inme geçiren hastalar için mevcuttur (132, 145-149). Akut inme geçiren hastalarda, anodal tDAS'nin etkilenen elin motor geri kazanımı üzerindeki olumsuz etkisine ilişkin kanıtlar mevcuttur (149).

Literatürde katodal tDAS'nin üst ekstremiten fonksiyonlarına etkilerini araştıran 3 plasebo kontrollü çalışmada kontralezyoner hemisferde M1 alanına katodal tDAS 1 mA şiddetinde 20-30 dk süreyle uygulanmış. Kronik inme geçirmiş hastaların dahil edildiği bu çalışmalarda üst ekstremiten motor fonksiyonlarında belirgin düzelme gözlemlenmiştir. Gelecekteki çalışmaların akut ve subakut dönemdeki inme hastalarına yönelik planlanması gerektiği vurgulanmıştır (150-152).

Anodal ve katodal tDAS tedavisinin üst ekstremiten motor fonksiyonlarına etkisinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmalar tarandığında; stimülasyon şiddeti dört çalışmada 1 mA 10-20 dk süreyle, 3 çalışmada 2 mA 20-25 dk süreyle uygulanmış. İki çalışmada tDAS uygulaması üst ekstremiten robotik egzersiz tedavisi ile kombine edilmiş. Çalışmaların çoğunda sadece iskemik inme geçiren hastalar dahil edilmiş. Sonuç olarak bir çalışmada sadece katodal tDAS grubunda pozitif etkiler saptanırken (istatistiksel olarak anlamlı değil) ; dört çalışmada hem anodal hem de katodal grupta el fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (9, 11, 144, 153-155). Bu çalışmalardan istatistiksel olarak anlamlı çıkmayanlarda akut inme hastalarının çalışmaya dahil edildiği görülmektedir.

Hesse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anodal/katodal/sham tDAS tedavisi ile kombine olarak hastalara üst ekstremitte robotik egzersiz tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya 2-8 haftalık inme hastaları dahil edilmiştir. Sonuçta tüm gruplarda Fugl-Meyer skorlarında başlangıca göre gelişme saptanırken gruplar arasında farklılık bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı gelişme saptanmayan bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak akut inme hastaları çalışmaya dahil edilmiştir (156).

Subakut inmeli hastalarda üst ekstremitte motor fonksiyonlarında iyileşme üzerine tDAS uygulamasının mesleki tedavi ile kombine edilerek etkisini araştıran Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar anodal tDAS, katodal tDAS ve sham tDAS olmak üzere 3 gruba randomize edilmiştir. 10 seanslık tedavi sonrası 6 aylık takip sonucunda katodal tDAS grubunda sham grubuna göre Fugl-Meyer üst ekstremitte ve global skoru ile Modifiye Barthel indeksinde gelişmeler gözlemlenmiştir (144).

Çift kör randomize kontrollü çalışmamızda, noninvaziv bir beyin stimülasyon tekniği olan tDAS bihemisferik uygulanarak lezyonlu hemisferde rekonstrüksiyonu arttırmak, lezyon olmayan hemisferde rekombinasyonu azaltmak ve nihayetinde interhemisferik bozukluğu dengelemek için kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastalara iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı olarak 2 mA akım dozunda; 22 cm² (5.5 cmx4 cm) elektrot boyutu; her seans 30 dakika süreyle toplamda 15 seans tDAS tedavisi uygulandı. Bihemisferik tDAS yönteminin üst ekstremitte motor ve fonksiyonel iyileşme üzerine etkisi ile ilgili sonuçları gözden geçirildiğinde; fonksiyonel bağımsızlık ölçümü (FBÖ) giriş ve çıkış değerlerinde tDAS ve sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. tDAS grubunda tedavi öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında etkilenen tarafta üst ekstremitte Fugl-Meyer (FM) değerlendirme ölçeği, üst ekstremitte Brunnstrom motor evrelemesi (BME) sonuçlarında ve FBÖ skorunda sham grubuna göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tDAS grubu ve sham grubu arasındaki FM ve FBÖ kazancına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir.

Literatürde çalışmamıza benzer yapıda inme hastalarında üst ekstremitte fonksiyonlarını araştıran bihemisferik tDAS uygulaması ile ilgili 6 çalışma bulunmaktadır (10, 157-161).

Berna Şık ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü araştırmada anodal tDAS ve bihemisferik tDAS uygulamalarının inmeli hastalarda üst ekstremitte motor fonksiyonlarına olan etkinliği değerlendirilmiştir. Otuz altı inmeli hasta anodal tDAS, bihemisferik tDAS veya plasebo tDAS olmak üzere randomize olarak 3 gruba ayrılarak her hasta 15 gün süren konvansiyonel rehabilitasyon programına alınmıştır. Anodal tDAS grubuna 2 mA şiddetinde 20 dakika süreyle, bihemisferik tDAS grubundaki hastalara ise 2 mA şiddetinde 40 dakika süreyle tDAS uygulaması yapılmıştır. Hastaların plejik üst ekstremitte motor fonksiyonları, Wolf Motor Fonksiyon Test (WMFT), Jebsen Taylor El Fonksiyon Tesi (JTEFT) ve Kocaeli Fonksiyonel Değerlendirme Testi (KFDT) ile değerlendirilmiştir. Anodal tDAS grubu 10 kalitatif ve 8 kantitatif parametrede; bihemisferik tDAS grubu ise WMFT'nin 8 kalitatif ve 13 kantitatif parametresinde istatistiksel olarak anlamlı gelişme göstermiştir. Anodal tDAS ve bihemisferik tDAS gruplarının her ikisinde KFDT ve JTEFT'nin tüm alt parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler elde edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında, anodal tDAS grubu WMFT'de 5 kalitatif ve 1 kantitatif ve JTEFT'de 1 parametrede; bihemisferik tDAS grubu ise WMFT'de 5 kalitatif, 1 kantitatif parametrede, JTEFT'de 3 ve KFDT'de 1 parametrede anlamlı gelişmeler gözlenmiştir. Bu araştırmada konvansiyonel rehabilitasyon programı ile kombine edildiğinde inmeli hastalarda tDAS'nin plejik üst ekstremitte ek motor fonksiyonel kazançlar sağladığı saptanmıştır (157). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada anodal ve bihemisferik tDAS etkinlikleri WMFT ve JTEFT ile değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda üst ekstremitte fonksiyonlarını FM ve BME ile değerlendirirken ek olarak günlük yaşam aktivitelerine ilişkin performanslarını da FBÖ ile değerlendirdik.

Yirmi kronik inme hastasında iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı bihemisferik ve sham tDAS'nın etkinliğini değerlendiren Lindenberg ve arkadaşlarının çalışmasında

hastalara 1.5 mA dozunda; 16.3 cm² lik elektrotlar ile 30 dk süreyle 5 seanslık tedavi uygulanmıştır. Bihemisferik tDAS uygulanan hastalarda üst ekstremité Fugl-Meyer ve WMFT skorlarında anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olarak inme hastalarının fonksiyonel MR görüntülerini de kaydetmişler. Hastaların 5 günlük tedavi sonrasında fonksiyonel MR görüntülerinde hem bilek hem de dirsek hareketlerinde ipsilateral primer motor / premotor korteksin daha kuvvetli aktivasyonunu göstermişler; Fugl-Meyer ve WMFT ölçümlerinin fMRI ölçümleriyle korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak sonuç ölçümleri stimulasyondan 1 hafta sonra yapılmıştır (10).

Bolognini ve arkadaşlarının yaptığı 14 kronik inme hastasında zorunlu kullanım tedavisi (CIMT) ile kombine bihemisferik tDAS tedavisinin nörofizyolojik ve davranışsal etkilerini araştırmayı amaçlayan çift kör randomize kontrollü çalışmada bihemisferik tDAS grubundaki hastalara CIMT ile eş zamanlı 2mA, 40 dk süreyle sabit akım stimülasyonu verilmiş. Sham ve bihemisferik tDAS grubundaki hastalar, Jebsen Taylor El Fonksiyon Testi, Handgrip Strength, Motor Aktivite Log Ölçeği ve Fugl-Meyer Motor Skoru gibi birincil sonuç ölçümleri üzerinde kazanımlar göstermiş; ancak bihemisferik tDAS grubunda kazanç daha büyük bulunmuştur. CIMT'nin tek başına lokal uyarılabilirliğin modüle edilmesinde etkili bir tedavi olduğunu ancak transkalozal inhibisyonadaki dengesizliğin giderilmesinde bihemisferik tDAS uygulmasının daha büyük fonksiyonel iyileşmeyi sağlayabileceğini vurgulamışlardır (158).

Plasebo kontrollü diğer bihemisferik tDAS çalışmalarında hastalara tek seans direkt akım stimülasyonu uygulanmış ve hepsinde üst ekstremité motor fonksiyonlarına olumlu etkiler gözlemlenmiştir (159-161).

2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde 26 çalışma; 754 katılımcı değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre inme geçiren kişilerde günlük yaşam aktivitelerini ve kol fonksiyonlarını iyileştirmek için katodal tDAS'nin en umut verici tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir. Günlük yaşam

aktivite kapasitesinin artırılması açısından katodal tDAS'nin etkisinin kanıtı vardır. İnme sonrası paretik üst ekstremitenin fonksiyonunun iyileştirilmesi açısından, katodal veya diğer tDAS stimülasyon tiplerinin herhangi bir etkisinin olduğuna dair kanıt yoktur. Farklı tDAS tipleri ile bunların kontrol müdahaleleri arasında güvenlikle ilgili (ayrılıklar ve yan etkiler açısından) hiçbir fark görülmemiştir (162).

Yirmi üç çalışma; 523 hastanın değerlendirildiği bir derlemede bilateral tDAS uygulamasının tüm hastalarda el motor fonksiyonlarını iyileştirdiği, ancak bunların yaklaşık % 75'inde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşıldığı; takip eden süreçte test edilen tüm hastalarda dört haftaya kadar bilateral tDAS'nin kalıcı bir etkisi olduğu, ancak bu etkinin % 62'sinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ek olarak, bilateral tDAS, anodal ve katodal tDAS'den daha büyük etki boyutlarına neden olmuştur (163).

Literatürde tDAS parametreleri ile ilgili çok çeşitli uygulamalar vardır. Farklı çalışmalarda akım seviyelerinde (1–2 mA), elektrot boyutu (16–35 cm²); seans süreleri (7–40 dakika) ve seans sayılarında (1-30 seans) farklı uygulamalar kullanılmıştır. 2016 yılında yayınlanan 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde uygulanan protokollerdeki geniş farklılıklar vurgulanmıştır. Analiz edilen çalışmaların metodolojileri arasında ciddi farklılıklar olması, uygulama tekniklerinin farklılıkları ve stimülasyonun yanı sıra uygulanan rehabilitasyon programları arasındaki farklılıklar az sayıda katılımcı ile birleştiğinde, inme sonrası UE rehabilitasyonunun etkisini iyileştirmede tDAS'nin etkinliği hakkında kesin bir sonuç çıkarmanın mümkün olmadığından bahsedilmiştir. Bu uygulamaların motor iyileşmeye faydası açısından sonuçları karışıktır. Bununla birlikte, inme veya diğer hastalık popülasyonlarında doz-cevap ilişkisini araştıran özel doz/akım karşılaştırma çalışmaları yapılmamıştır (164).

Transkranyal doğru akım stimülasyon uygulamasının üst ekstremiteler motor geri kazanım çalışmalarını araştıran bir meta-analizde, elektrot boyutu, yük yoğunluğu ve akım yoğunluğu ile bir doz-tepki ilişkisi ortaya konmuştur; daha yüksek bir yük veya akım yoğunluğu veya daha küçük bir elektrot boyutu, inme sonrası üst

ekstremitte motor fonkiyonlarının iyileşmesinde daha etkili bulunmuştur. Kronik inme geçiren veya bihemisferik uygulama yapılan deneklerde, tDAS tedavisinin nispeten daha büyük bir etki boyutu gözlenir (165). Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmaların çoğuna göre daha yüksek akım yoğunluğu ve süre ile uygulama yapılması istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilmesinde etkili olmuştur. tDAS doz-cevap ilişkisini resmî olarak test etmek ve inme sonrası motor iyileşmesinde optimal dozu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnme sonrası gelişen üst ekstremitte fonksiyon bozuklukları dışında afazi, ihmal, kognitif disfonksiyon ve disfaji tedavisinde tDAS uygulamasıyla ilgili de literatürde yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır.

İnme sonrası gelişen afazi tedavisinde tDAS uygulamasıyla ilgili 54 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde tDAS'nin konuşma terapisinin etkilerini arttırdığına dair bir kanıt bulunamazken; 2018 yılında yayınlanan 68 kronik inme hastasının dahil edildiği bir meta-analizde tekrarlayan seanslarla uygulanan tDAS'nin isimlendirme kabiliyeti üzerinde faydalı etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (166, 167).

İnme sonrası sol görsel-uzaysal ihmal gelişen hastalarda posterior parietal kortekse 15 seans tDAS uygulanmasının ardından anadol ve katodal tDAS gruplarında sham grubuna göre motor beceriden bağımsız görsel algı testi, yıldız silme testi ve çizgi bölme testlerinde anlamlı düzelme sağlanmıştır (168).

İnme geçiren hastalarda vücut ağırlığı destekli treadmill egzersizleri ile kombine supplemter motor alana uygulanan tDAS tedavisinin sham tDAS ile karşılaştırıldığında yürüme, denge ve postural kontrol üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilerinin olduğu saptanmıştır (169). Ayrıca otuz altı kronik iskemik inme hastasının dahil edildiği bir çalışmada etkilenen vücut tarafındaki serebelluma rTMS uygulaması ile de üç haftalık tedavi sonrası yürüme ve denge üzerine pozitif etkiler elde edilmiştir (170).

Gelecekteki araştırmalar; beyinde gelişen hasarın lokalizasyonu ve hastanın kliniği fonksiyonel MR görüntülemeleri ile korele edilerek hedefe yönelik farklı tDAS rejimlerinin uygulanmasına odaklanmalıdır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda tDAS ile; uygulama bölgesinde hafif kaşıntı, geçici baş ağrısı, halsizlik ve bulantı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiş; güvenilirlik çalışmalarında nöronal hasar bildirilmemiştir (6).

Çalışmamızda inme hastalarına yapılan bihemisferik tDAS uygulaması sonrasında uygulama bölgesinde karıncalanma hissi ve kaşıntı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Buradan yola çıkararak ve zaten meydan gelen yan etkilerin tibben önemsiz olduklarını dşndgmzde tDAS uygulamasının emniyetli bir uygulama olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle alışmamızda kliniğimizde yatan hastaların sonuç ölçümlerini 15 seanslık tDAS uygulama sonrası tedavi bitiminin 1.haftasında değerlendirdiğimiz için uzun dönem fonksiyonel gelişime yönelik etkilerini değerlendiremedik. İkinci bir kısıtlama, inme hastalarının inme lokalizasyonu (kortikal, subkortikal, beyin sapı), mekanizmalar (geniş kortikal veya subkortikal inmeler, laküner enfarktlar, hemoraji) ve inme süresi (subakut ve kronik) açısından nispeten heterojen olmasıdır. Çalışmamızın ift kör randomize kontrollü olması, çalışmaya alınan hasta sayısının daha önce yapılan benzer çalışmalara göre daha fazla olması, tekrarlayan seanslarla uygulama yapılması çalışmamızın üstünlükleri olup biheimsiferik tDAS uygulamasının popülasyona genellenebilmesi için daha büyük hasta gruplarına gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çift kör randomize kontrollü olarak yürütülen çalışmamızda konvansiyonel rehabilitasyon yöntemleri yanında iş uğraşı terapisi ile eş zamanlı uygulanan bihemisferik transkranyal doğru akım stimülasyon tedavisi, inmeli hastalarda üst ekstremitelerde motor fonksiyonlarını ve günlük yaşam aktivitelerini geliştirmede etkili bulunmuştur.

2. Literatür incelendiğinde çalışmamızın sonuçları inme hastalarında bihemisferik tDAS uygulamasının üst ekstremitelerde fonksiyonlarına etkisini araştıran diğer çalışmalara benzerdir.

3. tDAS'nin rutin olarak inme rehabilitasyonu pratiğine girebilmesi için; ne kadar süre ve yoğunlukta uygulanması gerektiği, inme sonrası geçen süre, lezyonun yeri gibi pekçok soruya cevap bulunması gerekmektedir. Bu amaçla daha geniş hasta popülasyonlarında yapılmış, daha uzun süre takipli, süre ve yoğunluğunu test eden randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Nöral plastisitenin daha iyi anlaşılması ve fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanımıyla, uygulanmakta olan ve geliştirilecek yeni tedavi yöntemleri, inme rehabilitasyonunda bizleri daha ileri seviyeye taşıyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Mazzoni P. Merritt's Nöroloji El Kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003:121-55.
2. Karataş GK. İnme. Kutsal YG, Beyazova M, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2011. 2761-88 p.
3. Yavuzer G, Sonel B, Tuncer S, Süldür N. İnmeli hastalarda üst ekstremitte ve el fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. 2001;47(3).
4. Lai S-M, Studenski S, Duncan PW, Perera S. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. Stroke. 2002;33(7):1840-4.
5. Arul-Anandam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation-what is the evidence for its efficacy and safety? F1000 medicine reports. 2009;1.
6. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. The Neuroscientist. 2011;17(1):37-53.
7. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. 2008;1(3):206-23.
8. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. Supplements to Clinical neurophysiology. 56: Elsevier; 2003. p. 255-76.
9. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. Restorative neurology and neuroscience. 2007;25(2):123-9.
10. Lindenberg R, Renga V, Zhu L, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. Neurology. 2010;75(24):2176-84.

11. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*. 2005;16(14):1551-5.
12. Hesse S, Werner C, Schonhardt E, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker S. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restorative neurology and neuroscience*. 2007;25(1):9-15.
13. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Archives of neurology*. 2008;65(12):1571-6.
14. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi rehabilitasyon: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2004.
15. Bolton DA, Cauraugh JH, Hausenblas HA. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and stroke motor recovery of arm/hand functions: a meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2004;223(2):121-7.
16. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
17. Tanaka H, Hayashi M, Date C, Imai K, Asada M, Shoji H, et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke*. 1985;16(5):773-80.
18. Ashok P, Radhakrishnan K, Sridharan R, El-Mangoush M. Incidence and pattern of cerebrovascular diseases in Benghazi, Libya. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1986;49(5):519-23.
19. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Álamo R, Lozano JE, et al. Stroke in Spain: epidemiologic incidence and patterns; a health sentinel network study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular diseases*. 2009;18(1):11-6.
20. Organization WH. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: WHO; 2011. Google Scholar. 2012.
21. Organization WH. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. 2011.

22. Bakanlığı TS. Temel Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼đ¼. T¼rkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını ¼nleme ve Kontrol Programı Birincil, İkincil ve Üç¼nc¼l Korumaya Y¼nelik Stratejik Plan ve Eylem Planı (2010-2014), Ankara: 2010. Yayın no: 812.
23. Gillen G. Stroke rehabilitation: a function-based approach: Elsevier Health Sciences; 2015.
24. Utku U, Etyoloji ÇYİ. Sınıflandırma ve Risk Fakt¼rleri. Serebrovask¼ler Hastalıklar. Sevin Balkan edit¼r.3:51-9.
25. Brown RD, Whisnant JP, Sicks J, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke. 1996;27(3):373-80.
26. Wolf PA, D'agostino RB, O'neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. Stroke. 1992;23(11):1551-5.
27. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, Hebel JR, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. New England Journal of Medicine. 1996;335(11):768-74.
28. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. Archives of neurology. 1997;54(2):203-6.
29. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. Stroke. 1998;29(2):415-21.
30. Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. Stroke. 1998;29(12):2656-64.
31. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. Stroke. 1994;25(11):2120-5.
32. Sheinart K, Tuhim S, Horowitz D, Weinberger J, Goldman M, Godbold J. Stroke recurrence is more frequent in Blacks and Hispanics. Neuroepidemiology. 1998;17(4):188-98.

33. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang C-H, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30(4):736-43.
34. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K Patogenez Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2004:19-35.
35. Elkind M, Sacco R. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Merrit's Neurology 12th ed Philadelphia. 2010:251-63.
36. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992;23(2):221-3.
37. Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of Neurology. 6th. Edition Singapore, McGraw-Hill Book Co. 1997:603-5.1989.
38. DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. Physical medicine and rehabilitation: principles and practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
39. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *Jama*. 2002;288(15):1882-8.
40. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(9):1479-86.
41. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Åstedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke*. 1996;27(6):1066-71.
42. Weksler BB. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Current opinion in neurology*. 1995;8(1):38-44.
43. Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke*. 1995;26(5):795-800.
44. Kazak S, Yılmaz N, Yılmaz C, Öztürk Ş, Özbakır Ş, Nöroşirürji YYÜTF. Serebral iskemik strokta akut faz reaktanlarının klinik önemi.

45. Dinçer K. İnme. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Güneş Kitabevi, Ankara. 2000:1935-50.
46. Eskiuyurt N, Sakar N. İnme sendromlarının rehabilitasyonu. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon El Kitabı Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2005:727-56.
47. Kumral E. Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S, editör Serebrovasküler hastalıklar. 2002;1:38-40.
48. Bradley Jr W. MR appearance of hemorrhage in the brain. Radiology. 1993;189(1):15-26.
49. A. Ç. İnme Rehabilitasyonu. In: Beyazova M KYG, editor. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon el kitabı. Ankara: Güneş tıp kitabevi; 2003. p. 139-66.
50. Y E. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon el kitabı. V K, editor 2005. 310-21 p.
51. Harvey R, Roth E, Yu D. Rehabilitation in stroke syndromes. Physical Medicine & Rehabilitation Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007:1175-12.
52. Garrison S. Rehabilitation of the stroke patient. Rehabilitation Medicine-Principles and Practice-. 1998:801-24.
53. Carey LM, Matyas TA, Oke LE. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1993;74(6):602-11.
54. Bütetfish CM, Netz J, Weßling M, Seitz RJ, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. Brain. 2003;126(2):470-81.
55. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. Journal of neurophysiology. 1998;79(2):1117-23.
56. Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B. Nörorehabilitasyon: Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
57. F D. MSS'nin Kanlanması. Nöroanatomi. Fonksiyonel nörol [güncelleştirilmiş 3. baskı]. 2000.
58. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. Stroke. 1995;26(11):2135-44.
59. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. Annu Rev Neurosci. 2005;28:377-401.

60. Takeuchi N, Izumi S-I. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural plasticity*. 2012;2012.
61. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2009;23(7):641-56.
62. Rossini P, Altamura C, Ferreri F, Melgari J, Tecchio F, Tombini M, et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Europa medicophysica*. 2007;43(2):241.
63. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx*. 2006;3(4):474-81.
64. Wall P, Egger M. Formation of new connexions in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature*. 1971;232(5312):542.
65. Chklovskii DB, Mel B, Svoboda K. Cortical rewiring and information storage. *Nature*. 2004;431(7010):782.
66. WF G. Sinaps ve kavşak iletimi. In *Review of Medical Physiology* [18.ed]. Stamford: Appleton; 1990. p. 110–7.
67. Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(5):305-11.
68. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996;272(5269):1791-4.
69. Allred RP, Jones TA. Maladaptive effects of learning with the less-affected forelimb after focal cortical infarcts in rats. *Experimental neurology*. 2008;210(1):172-81.
70. Dursun H, Özgül A. *Tedavi edici egzersizler* Ed: Oğuz H, Dursun E, Dursun N *Tıbbi rehabilitasyon Nobel tıp kitabevi İstanbul*. 2004:433-45.
71. McKenna LB, Kryss. Hemiplegic shoulder pain: defining the problem and its management. *Disability and rehabilitation*. 2001;23(16):698-705.
72. Sabari JS, Kane L, Flanagan SR, Steinberg A. Constraint-induced motor relearning after stroke: a naturalistic case report. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(4):524-8.

73. Ardıçoğlu O, Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Günes Kitabevi, Ankara2000. 799-812 p.
74. Thieme H, Bayn M, Wurg M, Zange C, Pohl M, Behrens J. Mirror therapy for patients with severe arm paresis after stroke—a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 2013;27(4):314-24.
75. Fernando C, Basmajian J. Biofeedback in physical medicine and rehabilitation. *Biofeedback and Self-regulation*. 1978;3(4):435-55.
76. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(8):741-54.
77. Party ISW. National clinical guideline for stroke. London: Royal College of Physicians; 2012.
78. Cuccurullo SJ. Physical medicine and rehabilitation board review: Demos Medical Publishing; 2014.
79. Braddom RL. Physical Medicine and Rehabilitation E-Book: Elsevier Health Sciences; 2010.
80. Kraft GH, Fitts SS, Hammond MC. Techniques to improve function of the arm and hand in chronic hemiplegia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1992;73(3):220-7.
81. Hummelsheim H, Maier-Loth M, Eickhof C. The functional value of electrical muscle stimulation for the rehabilitation of the hand in stroke patients. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1997;29(1):3-10.
82. Barclay-Goddard R, Stevenson T, Thalman L, Poluha W. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Stroke*. 2011;42(11):e574-e5.
83. Batson G. Motor imagery for stroke rehabilitation: current research as a guide to clinical practice. *Alternative & Complementary Therapies*. 2004;10(2):84-9.
84. Laver K, George S, Thomas S, Deutsch J, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database System Review*. 2011;9.
85. Henderson A, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Topics in stroke rehabilitation*. 2007;14(2):52-61.

86. Deutsch JE. Using virtual reality to improve walking post-stroke: translation to individuals with diabetes. SAGE Publications; 2011.
87. Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. Virtual reality in brain damage rehabilitation. *Cyberpsychology & behavior*. 2005;8(3):241-62.
88. Kutlay S. Nörorehabilitasyonda kullanılan özel kinezyoterapi yöntemleri. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş tıp kitabevi; 2000. p. 930-49.
89. Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6).
90. Johansson T, Wild C. Telerehabilitation in stroke care—a systematic review. *Journal of telemedicine and telecare*. 2011;17(1):1-6.
91. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clinical neurophysiology*. 2002;113(6):936-43.
92. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology*. 2004;55(3):400-9.
93. Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the affected and unaffected hemispheres in human stroke. *Brain research*. 1998;803(1-2):1-8.
94. Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K, Lee I-H, Lin Y-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(7):1849-57.
95. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*: Oxford university press; 2001.
96. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1991;81(2):81-9.

97. Toleikis J, Sloan T, Ronai A. Optimal transcranial magnetic stimulation sites for the assessment of motor function. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1991;81(6):443-9.
98. Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement*. 1999;51:276-80.
99. Murray N. The clinical usefulness of magnetic cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 1992;85(2):81-5.
100. 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. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1991;81(3):209-15.
101. Sohn YH, Hallett M. Motor evoked potentials. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2004;15(1):117-31.
102. Kiers L, Cros D, Chiappa K, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1993;89(6):415-23.
103. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1991;81(4):251-6.
104. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*. 2003;2(3):145-56.
105. Pascual Leone A. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Oxford University Press Inc; 2002.
106. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 1965;28(1):166-85.
107. Gomez E MA. Treatment of methadone with drawal with cerebral electrotherapy (electrosleep). *Br J Psychiatry*. 1979;134:111-3.

108. Bindman LJ, Lippold O, Redfearn J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*. 1964;172(3):369-82.
109. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neuroscience letters*. 1990;116(3):320-4.
110. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain research*. 1995;684(2):206-8.
111. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*. 2007;6(2):188-91.
112. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113-24.
113. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527:633-9.
114. Nitsche MA, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. . Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2007;97:3109-17.
115. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(10):2238-47.
116. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353.
117. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magnetic resonance in medicine*. 2001;45(2):196-201.

118. Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*. 2011;55(2):590-6.
119. CAUMO W, Souza IC, Torres IL, Medeiros L, Souza A, Deitos A, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:110.
120. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527(3):633-9.
121. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(16):5202-6.
122. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(5):890-903.
123. Poreisz C BK, Antal A, Paulus W. . Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007;72:208-14.
124. Rosen SC, Stamm JS. Transcortical polarization: facilitation of delayed response performance by monkeys. *Experimental neurology*. 1972;35(2):282-9.
125. Rioult-Pedotti M-S, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science*. 2000;290(5491):533-6.
126. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*. 2005;166(1):23-30.
127. Costain R, Redfearn J, Lippold O. A controlled trial of the therapeutic effects of polarization of the brain in depressive illness. *The British Journal of Psychiatry*. 1964;110(469):786-99.
128. Carney M. Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Irish Journal of Medical Science (1968-1970)*. 1969;2(3):133-5.

129. Lifshitz K, Harper P. A trial of transcranial polarization in chronic schizophrenics. *The British Journal of Psychiatry*. 1968;114(510):635-7.
130. Schutter DJ, Van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2005;30(2):91.
131. Liepert J, Miltner W, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience letters*. 1998;250(1):5-8.
132. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu W-H, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128(3):490-9.
133. Fumagalli M, Vergari M, Pasqualetti P, Marceglia S, Mameli F, Ferrucci R, et al. Brain switches utilitarian behavior: does gender make the difference? *PLoS One*. 2010;5(1):e8865.
134. Luber B, Fisher C, Appelbaum PS, Ploesser M, Lisanby SH. Non-invasive brain stimulation in the detection of deception: Scientific challenges and ethical consequences. *Behavioral sciences & the law*. 2009;27(2):191-208.
135. Mameli F, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Fumagalli M, Macis M, Ferrucci R, et al. Dorsolateral prefrontal cortex specifically processes general—but not personal—knowledge deception: multiple brain networks for lying. *Behavioural brain research*. 2010;211(2):164-8.
136. Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, et al. Consensus:“Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?”. *Brain stimulation*. 2008;1(4):363.
137. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, Sonel B, Tennant A. Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey. *Clinical Rehabilitation*. 2001;15(3):311-9.
138. Sawner KA. Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach. 1992:41-65.
139. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2002;16(3):232-40.

140. Harris JE, Eng JJ. Paretic upper-limb strength best explains arm activity in people with stroke. *Physical therapy*. 2007;87(1):88-97.
141. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Practice*. 2013;13(2):131-45.
142. Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braitte R, Cruz VC, Rocha RR, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neuroscience letters*. 2006;404(1-2):232-6.
143. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123(3):572-84.
144. Kim D-Y, Lim J-Y, Kang EK, You DS, Oh M-K, Oh B-M, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2010;89(11):879-86.
145. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Teh I, Chen CW, et al., editors. Transcranial direct current stimulation and EEG-based motor imagery BCI for upper limb stroke rehabilitation. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE; 2012: IEEE*.
146. Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC neuroscience*. 2006;7(1):73.
147. Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, Park C-I, Jung KJ. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2009;88(10):829-36.
148. Madhavan S, Shah B. Enhancing motor skill learning with transcranial direct current stimulation—a concise review with applications to stroke. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:66.
149. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *European Journal of Neurology*. 2013;20(1):202-4.

150. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restorative neurology and neuroscience*. 2011;29(6):411-20.
151. Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(1):1-8.
152. Zimmerman M, Heise KF, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C, Hummel FC. Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke*. 2012;43(8):2185-91.
153. Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, Rothwell JC, Darwish ES, Mostafa OM, et al. Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(7):592-601.
154. Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2013;45(2):137-40.
155. Stagg CJ, Bachtiar V, O'shea J, Allman C, Bosnell RA, Kischka U, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*. 2011;135(1):276-84.
156. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011;25(9):838-46.
157. Sik BY, Dursun N, Dursun E, Sade I, Sahin E. Transcranial direct current stimulation: the effects on plegic upper extremity motor function of patients with stroke. *J Neurol Sci Turk*. 2015;2:320-34.

158. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011;25(9):819-29.
159. Fusco A, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Paolucci T, Bragoni M, et al. The ABC of tDCS: effects of anodal, bilateral and cathodal montages of transcranial direct current stimulation in patients with stroke—a pilot study. *Stroke research and treatment*. 2013;2013.
160. Mahmoudi H, Haghghi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability and rehabilitation*. 2011;33(15-16):1383-8.
161. Lefebvre S, Laloux P, Peeters A, Desfontaines P, Jamart J, Vandermeeren Y. Dual-tDCS enhances online motor skill learning and long-term retention in chronic stroke patients. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;6:343.
162. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *The Cochrane Library*. 2016.
163. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Rothhardt S, Verheyden G, Nowak DA. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2014;47:245-59.
164. Triccas LT, Burridge JH, Hughes A-M, Pickering RM, Desikan M, Rothwell JC, et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: a review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(1):946-55.
165. Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose–Response Relationship. *Brain stimulation*. 2016;9(1):16-26.

166. Rosso C, Arbizu C, Dhennain C, Lamy J-C, Samson Y. Repetitive sessions of tDCS to improve naming in post-stroke aphasia: Insights from an individual patient data (IPD) meta-analysis. *Restorative neurology and neuroscience*. 2018;36(1):107-16.
167. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009760.
168. Yi YG, Chun MH, Do KH, Sung EJ, Kwon YG, Kim DY. The effect of transcranial direct current stimulation on neglect syndrome in stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*. 2016;40(2):223-9.
169. Manji A, Amimoto K, Matsuda T, Wada Y, Inaba A, Ko S. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neuroscience letters*. 2018;662:302-5.
170. Koch G, Bonni S, Casula EP, Iosa M, Paolucci S, Pellicciari MC, et al. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2018.

8. EKLER

EK 1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

Adı-Soyadı:

Eğitimi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Meslek.

YÖNELİM

- Yıl, ay, gün, günün adı, mevsim: /5

- Ülke, şehir, bölge, hastane, servis: /5

KAYIT ETME:

- Elma, masa, para /3

(hasta bunları öğrenene kadar 3 kere tekrar ettirilir)

DİKKAT VE HESAPLAMA:

İki test de uygulanır, yüksek olan puan skorlanır

- 100'den 7 eksilterek sayma /5

Cevap: 93, 86, 79, 72, 65 (her biri bir puan)

- "DÜNYA" tersten harf söyleme /5

Cevap: A, Y, N, U, D (her biri bir puan)

HATIRLAMA:

- Daha önce bahsedilen 3 ögenin hatırlanması istenir.

Elma, masa, para /3

DİL:

İsimlendirme: kalem ve saat gösterilerek hastanın isimlendirmesi istenir.

- Kalem, saat: /2

Tekrarlama: aşağıdaki cümlelerin tekrarlanması istenir.

- Eğerler, veler veya amalar yok /1

Üç aşamalı bir emir verilir, her aşama 1 puan olarak skorlanır.

- Bu kâğıdı sağ elinize alın, ortadan katlatın, kucağınıza koyun /3

"Gözlerini kapat" yazan kâğıt okutulur, yazanı yapması istenir.

- Burada yazanı okuyun, ne diyorsa aynen yapın /1

Öznesi, yüklemi olan anlamlı bir cümle yazma:

Anlamlı bir cümle kurup bu kâğıda yazın /1

Şekil kopyalama: Kesişen iki beşgen

Burada gördüğünüzü aynen kopyalayın /1

Toplam puan: /30

EK 2. Olgu Rapor Formu

Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Yaşı:

Medeni hali:

Eğitim:

Olay tarihi:

Yatış tarihi:

Çıkış tarihi

Eşlik eden hastalık:

Etyoloji: iskemik / hemorajik

İnmeli taraf: sağ / sol

Lezyon lokalizasyonu (CT/MRG):

Fizik muayene

Afazi / dizartri / disfoni :

Mini Mental Test:

Spastisite (Modifiye Ashworth Skalasına göre):

Giriş FİM;

Çıkış FİM;

Brunnstrom (kol) (giriş):

Brunnstrom (kol) (çıkış):

Brunnstrom (el) (giriş):

Brunnstrom (el) (çıkış):

Fugl meyer üst ekstremit motor değerlendirme(giriş):

Fugl meyer üst ekstremit motor değerlendirme(çıkış):

EK 3. Fugl Meyer Üst Ekstremitte Ölçeği

A-OMUZ/DİRSEK/ÖNKOL

I- REFLEKS AKTİVİTE -fleksör -ekstansör

Skor 0 : Refleks aktivite yok

Skor 2 : Refleks aktivite fleksörlerde ve/veya ekstansörlerde ortaya çıkarılabilir

II- Flexör Sinerjide

a)OMUZ -retraksiyon

-elevasyon

-abduksiyon

-diş rotasyon

DİRSEK -fleksiyon

ÖNKOL -supinasyon

-Ekstansör sinerjide

b)OMUZ -adduksiyon/iç rotasyon

DİRSEK -fleksiyon

ÖNKOL -pronasyon

Skor 0 : Spesifik herhangi bir hareket yapılamıyor

Skor 1 : Hareketler kısmen yapılıyor

Skor 2 : Hareketler normal olarak yapılabilir

III- Dinamik fleksör veya ekstansör sinerjilerin karışımıyla yapılabilen istemli hareketler

EL VE LOMBER OMURGA

Skor 0 : Hareket yok

Skor 1 : Elin spina iliaka anterior süperioru geçmesi gerekir

Skor 2 : El lomber omurgaya değebilir

OMUZ -fleksiyon 0° -90°

Skor 0: Hareket başında kol abduksiyona, dirsek fleksiyona gitme eğilimindedir

Skor 1 : Omuz abduksiyonu ve / veya dirsek fleksiyonu ortaya çıkar

Skor 2 : Hareket normal olarak yapılabilir

DİRSEK 90° -pronasyon/supinasyon

Skor 0 : pronasyon ve supinasyon yapamaz

Skor 1 : Sınırlı aktif pronasyon ve supinasyon yapılabilir

Skor 2 : Tanımlanan hareketin normal yapılabilmesi

IV- Minimal yada sinerji olmadan yapılan istemli hareketler

OMUZ -abduksiyon 0°-90°

Skor 0 : Hiç hareket yok

Skor 1 : Kısmen yapabilir. Dirsekte fleksiyon vardır veya önkol

pronasyon pozisyonunu

koruyamaz

Skor 2 : Dirsek ekstansiyonda ve önkol pronasyonda omuzun 90 derece

abduksiyona gelmesi

-fleksiyon 90°-180°

Skor 0 : Hareket başladığında kol abduksiyona ya da dirsek fleksiyona gelmektedir.

Skor 1 : Başlangıç fazında omuz abduksiyonu ve / veya dirsek fleksiyonu ortaya çıkar

Skor 2 : Hareket tanımlandığı gibi yapılabilir (dirsek tam ekstansiyonda ve ön kol ortapozisyonundadır. Omuz 90° den 180 ° ye kadar fleksiyona getirilir)

DİRSEK 0° -pronasyon/supinasyon

Skor 0 : Hasta pronasyon supinasyon hareketini yapamaz

Skor 1 : Kısmi aktif pronasyon ve supinasyon yapılmalıdır.

Skor 2 : Hareketin tam yapılabilmesi

V- NORMAL REFLEK AKTİVİTE

Skor 0 : Üç refleksin en az ikisi artmış

Skor 1 : Bir reflekste artış yada iki reflekste canlılık

Skor 2 : Refleksler normal yada en fazla bir refleks canlı

B-EL BİLEĞİ

DİRSEK 90° El Bileği Stabilitesi

Skor 0 : Herhangi bir dorsifleksiyon hareketi yok

Skor 1 : Dorsifleksiyon mevcut fakat dirence karşı koyamaz

Skor 2 : Dirence karşı koyabilir

DİRSEK 90° El bileği flexion/ekstansiyon

Skor 0 : İstemli hareket yok

Skor 1 : Kısmen yapılabilir

Skor 2 : Tanımlanan hareket yapılabilir

DİRSEK 0° El Bileği Stabilitesi

DİRSEK 0° El bileği flexion/ekstansiyon

SİRKUMDİKSİYON

C-EL

Parmakların kütleli flexionu

Skor 0 : Parmaklarda fleksiyon yok

Skor 1 : Kısmi parmak fleksiyonu hareketi tamamlayamaz

Skor 2 : Tam aktif fleksiyon mevcut

Parmakların kütleli extansiyonu

Skor 0 : Ekstansiyon gözlenmez

Skor 1 : Tam olmayan aktif ekstansiyon

Skor 2 : tam aktif ekstansiyon

A kavrama (Pinch)

MKP eklemler ekstansiyonda, PIF ve DIF ler fleksiyonda iken kavrama

Skor 0 : Kavrama yapamaz

Skor 1 : Zayıf kavrama

Skor 2 : Dirence karşı kavrama mevcut

B kavrama (Başparmak ile 2. MKP arasında kağıt tutma)

Skor 0 : Yapamaz

Skor 1 : Kağıdı tutabilir fakat çekmeye karşı koyamaz

Skor 2 : dirence karşılık verebilir

C kavrama (Kalem tutma) (ilk iki parmak pulpası arasında)

Skor 0 : Yapamaz

Skor 1 : Tutabilir fakat dirence karşı koyamaz

Skor 2 : Dirence karşılık verebilir

D kavrama (silendirik)

Skor 0 : Kavramayı yapamaz

Skor 1 : Yapar ama dirence karşı koyamaz

Skor 2 : Direncede karşılık verir

E kavrama (sferik) (tenis topu)

Skor 0 : Yapılamaz

Skor 1 : Yapabilir dirence karşılık veremez

Skor 2 : Dirence karşılık verebilir

D-KOORDİNASYON/HIZ

TREMOR

Skor 0 : Belirgin

Skor 1 : Hafif

Skor 2 : Hareket normal olarak yapılabilir

DİSMETRİ

Skor 0 : Belirgin

Skor 1 : Hafif

Skor 2 : Hareket normal olarak yapılabilir

ZAMAN (etkilenmemiş ekstremiteler ile karşılaştırılarak)

Skor 0 : >5 sn

Skor 1 : 2-5 sn

Skor 2 : <1 sn

EK 4. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)

Hastanın Adı-Soyadı:

D Ü Z E Y L E R	7 Tam Bağımsız - Hiçbir yardıma gerek duymadan belirli bir aktiviteyi gereken zamanda, cihazsız olarak ve emniyetli şekilde yapar	YARDIMCI YOK	
	6 Modifiye bağımsız - Bir aktiviteyi yardımcı bir cihaz ya da uzun sürede modifikasyona gerek duyararak emniyetsiz bir şekilde yapar		
	Modifiye Bağımlılık 5 Gözetim - Fiziksel yardım almadan sözel yardım ile aktiviteyi tamamlar (% 100) 4 Minimal yardım - Hafif bir fiziksel temas dışında yardıma ihtiyacı yoktur. Aktivite için gereken eforun en az % 75'ini harcar 3 Orta derecede yardım - Aktivite için gerekli eforun % 50 – 75'ini harcar Tam bağımlılık 2 Maksimal yardım - Gereken eforun % 25 – 50'sini harcar 1 Tam yardım - Gereken eforun % 0 – 25'ini harcar	YARDIMCI VAR	
		TEDAVİ ÖNCESİ (.../.../...)	TEDAVİ SONRASI (.../.../...)
Kendine Bakım	A Beslenme		
	B Kendine çeki düzen verme		
	C Yıkanma		
	D Vücut üst yarısını giyinme		
	E Vücut alt yarısını giyinme		
	F Tuvalet kullanımı		
Sfinkter Kontrolü	G Mesane kontrolü		
	H Barsak kontrolü		
Transf erler	I Yatak, sandalye, tekerlekli sandalye		
	J Tuvalet		
	K Duş, Küvet		
Hareket	L Yürüme / Tekerlekli sandalye		
	M Merdiven		
MOTOR FİM			
İletişim	N Anlama (İşitsel/Görsel)		
	O İfade etme (Sözel/İşaretler)		
Sosyal Algı	P Sosyal etkileşim		
	Q Problem çözme		
	R Bellek		
BİLİŞSEL FİM			
TOPLAM FİM SKORU			

EK 5. Brunnstrom Motor Evrelemesi (BME)

Değerlendirici tarafından, hastaların tedavi öncesi ve sonrasında evrelerinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılacaktır. Sonuçlar hasta takip formuna kaydedilecektir.

Üst Ekstremité Motor Evrelemesi

Evre 1 Tutulan kolda hiçbir hareket yoktur. Kol ağır, kas tonusu tümüyle gevşektir. Kol sinerji paternlerinde hareket ettirildiğinde, pasif harekete direnç yok veya azdır. Bu devrede hasta yatağa bağımlıdır ve uzun değerlendirmelerden yorulur.

Evre 2 İstemli harekete başlama çabasıyla veya assosiyé reaksiyonlarla beraber sinerji paternleri veya onların bazı komponentleri belirir. Fleksör sinerji daha önce ortaya çıkar. Kol ekstansör ve fleksör sinerji paternlerinde alternatifli olarak pasif hareket ettirilirken hastanın aktif katılımı istenir. Spastisite gelişmeye başlar.

Evre 3 Spastisite belirgindir. Hareket sinerjilerinde istemli kontrol başlar. Sinerji tümüyle tamamlanmayabilir. İyileşme sürecinde bu evre hastanın kısmi istemli hareket çıkardığı evre olarak kabul edilir çünkü hasta paretik tarafında hareketi başlatır, ancak oluşan hareketin tipini kontrol edemez.

Evre 4 Hareket sinerjilerinden farklı izole hareketler yavaş yavaş çıkar ve giderek belirginleşir. Spastisite azalır ancak izole hareketler üzerinde spastisitenin etkisi sürmektedir. Gözlenen izole hareketler:

- a. Elin vücudun arkasına, sakral bölgeye değdirilmesi
- b. Dirsek ekstansiyonda iken omuzun 90 derece fleksiyonu
- c. Dirsek 90 derece fleksiyonda ve kol vücuda yakın iken supinasyon ve pronasyon yapmasıdır.

Evre 5 Spastisite azalmaya devam etmektedir. İyileşme devam ederse, motor hareketler üzerinde sinerjilerin etkisi azalırken daha zor izole hareketler ortaya çıkar. Gözlenen izole hareketler:

- a. Dirsek ekstansiyonda, ön kol pronasyonda ve omuz 90 derece abdüksiyonda iken kol yukarı kaldırılır,
- b. Dirsek ekstansiyonda iken omuz 90 dereceden fazla fleksiyon yapabilir,

c. Dirsek ekstansiyonda, omuz 90 derece fleksiyonda iken pronasyon ve supinasyon yapabilir.

Evre 6 İzole eklem hareketlerinde koordinasyon başlar. Spastisite kayboldukça hareketleri tüm sınırları boyunca tamamlamaya başlar.

Elin Motor İyileşme Evrelemesi

Evre 1 El flastiktir. İstemli motor aktivite yoktur.

Evre 2 Parmaklarda hafif fleksiyon hareketi başlamıştır.

Evre 3 Elde kaba ve çengel kavrama başlamıştır, ancak istemli parmak ekstansiyonu ve gevşeme olmaz. Ara ara parmaklarda refleks ekstansiyon hareketi görülebilir.

Evre 4 Başparmak hareketleri ile lateral kavrama başlamıştır. Küçük açılarda kısmen istemli kabul edilebilecek parmak ekstansiyonu görülür.

Evre 5 Tam istemli ve kontrollü olmamakla birlikte silindirik ya da sferik parmak kavramaları başlamıştır. Değişik açılarda istemli parmak ekstansiyonu izlenir.

Evre 6 Tüm kavramalarda kontrol kazanılır, parmaklarda tam ekstansiyon yapılabilir, normale yakın ele nazaran beceriler sınırlı olabilir.