T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA ÜST EKSTREMİTEDE GELİŞEN KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMUNUN TEDAVİSİNDE TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem YÜCEALP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA ÜST EKSTREMİTEDE GELİŞEN KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMUNUN TEDAVİSİNDE TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem YÜCEALP

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hüma BÖLÜK ŞENLİKCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bana rehberlik eden, tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla her zaman destek olup yol gösteren, asistanlık eğitimim boyunca akademik yönünü örnek aldığım ve beni bilgi ve tecrübeleriyle aydınlatan kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hüma BÖLÜK ŞENLİKCİ başta olmak üzere;

Hekimlik bilgisi ve tecrübesiyle bize yol gösteren, bizlere olan desteğini her daim hissettiğimiz hastanemiz başhekimi saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emre ADIGÜZEL'e, iyi bir hekim olma yolunda hekimlik anlayışı ve mesleki duruşuyla her zaman örnek aldığım, asistanlık sürecimizde nitelikli bir eğitim almamız için büyük bir özveriyle emek veren Eğitim ve İdari sorumlumuz değerli hocamız Prof. Dr. Neşe ÖZGİRGİN'e, hastanemize ve hekimliğimize önemli katkıları olan Prof. Dr. Evren YAŞAR'a,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca hekimlik tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir uzman olma yolunda katkı sağlayan bütün hocalarıma ve uzman doktorlarımıza;

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, her zaman yanımda olup beni destekleyen sevgili annem Fadime YÜCEALP, sevgili babam Ahmet YÜCEALP ve canım kardeşim Burak YÜCEALP'e

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Özlem YÜCEALP

ANKARA, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İNME 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Risk Faktörleri 4
2.1.4. İnmenin Patofizyolojisi 4
2.1.5. İnmenin Sınıflandırılması 5
2.1.5.1. İskemik inme 5
2.1.5.2. Hemorajik inme 6
2.1.6. İnme Sonrası Nörolojik Bozukluklar 6
2.1.7. İnme Sonrası Gelişen Sekonder Komplikasyonlar 8
2.2. KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU (KBAS) 8
2.2.1. Terminoloji ve Tarihçe 8
2.2.2. Epidemiyoloji 9
2.2.3. Patofizyoloji 10
2.2.3.1. Klasik inflamasyon 10
2.2.3.2. Nörojenik inflamasyon 10
2.2.3.3. Sempatik sinir sistemi değişiklikleri 11
2.2.3.4. Santral sensitizasyon 11
2.2.3.5. Periferik sensitizasyon 12
2.2.3.6. Plastisite 12
2.2.3.7. Genetik faktörler 12
2.2.3.8. Psikososyal faktörler 12

2.2.3.9. Değişen kutanöz innervasyon 12
2.2.4. Klinik Bulgular 13
2.2.5. Etyoloji 14
2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz 15
2.2.7. Tanı 15
2.2.8. Yardımcı Tanı Yöntemleri 17
2.2.8.1. Direkt radyografi 17
2.2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme 17
2.2.8.3. Kemik dansitometrisi 17
2.2.8.4. Kemik sintigrafisi 17
2.2.8.5. Termografi 18
2.2.8.6. Sudomotor testler 18
2.2.8.7. Volümetrik ölçüm 18
2.2.8.8. Elektrodiyagnostik testler 18
2.2.9. Ayırıcı Tanı 18
2.2.10. Profilaksi 19
2.2.11. Tedavi 19
2.2.11.1. Fizik tedavi ve rehabilitasyon 20
2.2.11.2. Farmakolojik yaklaşımlar 23
2.2.11.3. Girişimsel tedavi uygulamaları 27
2.2.11.4. Araştırılan Diğer Tedavi Yöntemleri 30
2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS) 31
2.3.1. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Tarihçe ve Tanımı 31
2.3.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Temel Prensipleri 31
2.3.3. Koil Tipleri 32
2.3.4. TMS'nin Nöromodülasyon Etkileri 33
2.3.5. Motor Uyarılmış Potansiyel ve Motor Eşiğin Belirlenmesi 33
2.3.6. Repetetif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon 34
2.3.7. Teta Burst Stimülasyon 34
2.3.8. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonda Güvenlik 35
2.3.9 Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunda TMS Uygulamaları 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 37
3.2. ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ 37

3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 38
3.3.1. Mini Mental Durum Testi 38
3.3.2. Vizuel Analog Skala (VAS) 39
3.3.3. Brunnstrom Hemipleji İyileşme Evrelemesi 39
3.3.4. Fugl-Meyer Üst Ekstremite Motor Değerlendirme Ölçeği 39
3.3.5. İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (İÖYKÖ) 40
3.4. TEDAVİ PROTOKOLÜ 40
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
3.5.1. Örneklem Büyüklüğü Analizi 42
3.5.2. İstatistik Analiz 42
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ 67
7. KAYNAKLAR 69
8. ÖZGEÇMİŞ 76
9. EKLER 76
EK-1. ETİK KURUL TOPLANTI RAPORU 77
EK-2. TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU ONAYI 81
EK-3. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞINI GÖSTERİR BELGE 83
EK-4. HASTA DEĞERLENDİRME VE TAKİP FORMU 86
EK-5. MİNİ MENTAL DURUM TESTİ 87
EK-6. VİZUEL ANALOG SKALA (VAS) 88
EK-7. BRUNNSTROM HEMİPLEJİ İYİLEŞME EVRELEMESİ 89
EK-8. FUGL-MEYER ÜST EKSTREMİTE MOTOR FONKSİYON SKALASI 90
EK-9. İNMEYE ÖZGÜ YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ 94

SİMGELER VE KISALTMALAR

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
cTBS : Devamlı Teta Burst Stimülasyon
DALY : Engelliliğe Uyarlanmış Yaşam Yılı
EMG : Elektromiyografi
FTR : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
IASP : Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
IU : İnternasyonel Ünite
IV : İntravenöz
IVRB : İntravenöz Rejyonel Blokaj
İÖYKÖ : İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
iTBS : Aralıklı Teta Burst Stimülasyon
KBAS : Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
LTD : Uzun Dönem Depresyon
LTP : Uzun Dönem Potansiyalizasyon
MAS : Modifiye Ashworth Skalası
MMT : Minimental Durum Testi
MUP : Motor Uyarılmış Potansiyel
NMDA : N-metil-D-aspartik asit
RSD : Refleks Sempatik Distrofi
rTMS : Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SKS : Spinal Kord Stimulasyonu
TBS : Teta Burst Stimülasyon
TENS : Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TES : Transkraniyal Elektrik Stimülasyonu
TİA : Transient İskemik Atak
TNF-α : Tümör nekrozis faktör-alfa
US : Ultrason
VAS : Vizuel Analog Skala

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. İnme risk faktörleri 4
Tablo 2.2. İnmenin Sınıflandırılması 5
Tablo 2.3. İnme Sonrası Görülen Nörolojik Bozukluklar 7
Tablo 2.4. İnme Sonrası Gelişen Sekonder Komplikasyonlar 8
Tablo 2.5. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu'nun diğer isimleri 9
Tablo 2.6. KBAS Etyolojisi 14
Tablo 2.7. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) KBAS* tanı kriterleri-1994 16
Tablo 2.8. Modifiye Budapeşte Tanı Kriterleri 16
Tablo 2.9. Kompleks bölgesel ağrı sendromu ayırıcı tanısı 19
Tablo 3.1. Brunnstrom evrelemesi 39
Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması 45
Tablo 4.2. Gruplara göre hastalık süresi ve etkilenen vücut tarafı dağılımı 46
Tablo 4.3. Gruplara göre eşlik eden komorbiditelerin dağılımı 47
Tablo 4.4. Aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi (T0) ölçümlerinin karşılaştırılması 48
Tablo 4.5. Aktif rTMS, taklit rTMSve kontrol grubundaki hastaların tedavi bitimi (T1) ölçümlerinin karşılaştırılması 51
Tablo 4.6. Aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedaviden 4 hafta sonrası (T2) ölçümlerinin karşılaştırılması 53
Tablo 4.7. Aktif rTMS Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması 54
Tablo 4.8. Taklit rTMS Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması 54
Tablo 4.9. Kontrol Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması 56
Tablo 4.10. .....Gruplara Göre T0-T2 Arasındaki Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. TMS'nin etki mekanizması 32

Şekil 2.2. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi Non-invaziv Beyin Stimulasyonu Laboratuvarında yer alan koil çeşitleri 33

Şekil 3.1. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi NIBS Laboratuvarında bulunan TMS cihazı 41

Şekil 4.1. Araştırma akış şeması 44

ÖZET

Amaç: İskemik inme sonrası subakut ve kronik dönemde, hemiplejik ekstremitede görülen kompleks bölgesel ağrı sendromunun (KBAS) tedavisinde, konvansiyonel rehabilitasyonla birlikte uygulanan repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) ağrı, motor fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 40 kronik iskemik inmeli hasta randomizasyon şemasına göre, aktif rTMS grubu (n=15), taklit rTMS grubu (n=15) ve kontrol grubu (n= 10) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Repetetif TMS grubuna konvansiyonel rehabilitasyon programı ile kombine etkilenen hemisfer üst ekstremite motor (M1) alanı hedeflenerek 10 seans 10 Hz'lik yüksek frekanslı aktif veya taklit rTMS uygulandı. Hastalar tedavi öncesinde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra olmak üzere toplamda 3 defa değerlendirmeye alındı. Değerlendirmede ağrı için Vizuel Analog Skala (VAS), Brunnstrom Evrelemesi (BR) ve Fugl-Meyer Üst Ekstremite Motor Değerlendirme Ölçeği (FMDÖ) ve İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (İYKÖ) kullanıldı.

Bulgular: Tedavi bitiminde, konvansiyonel rehabilitasyon programı ile birlikte uygulanan aktif rTMS'nin, subakut ve kronik iskemik inmeli hastalarda gelişen KBAS üzerinde ağrı azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ancak tedaviden 4 hafta sonraki değerlendirmede, bu etkinin devam etmediği ve gruplar arasındaki VAS ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür ($p> 0.05$). Üst ekstremite fonksiyonel iyileşmesinde, aktif rTMS grubunda elde edilen sonuçlar, diğer gruplara kıyasla daha iyi bulunmuştur. Hastaların gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde, aktif rTMS grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Brunnstrom ve Fugl-Meyer total ölçümlerindeki değişim miktarları, diğer gruplardan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < .05$). Ayrıca, tedaviden 4 hafta sonraki Brunnstrom ölçüm ortalamaları, tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arası yapılan değerlendirmelerde, tedavi sonrasında ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Bu çalışma, subakut ve kronik iskemik inmeli hastalarda gelişen KBAS'ın tedavisinde, konvansiyonel rehabilitasyon ile birlikte uygulanan rTMS'nin ağrı kontrolü üzerinde erken dönemde olumlu bir etki sağladığını ortaya koymuştur. Ancak, bu etkinin tedavi bitiminden 4 hafta sonra kaybolduğu ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Buna rağmen, rTMS uygulaması ile elde edilen üst ekstremite fonksiyonel iyileşmeleri, diğer gruplara göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş olup rTMS'nin hem ağrı yönetimine katkısı hem de üst ekstremite motor fonksiyon iyileşmesine olan olumlu etkileri nedeniyle, inmeli hastalarda KBAS tedavisinde yeni bir tedavi yöntemi olarak uygulanmasının avantaj sağlayabileceği; bu nedenle rTMS için kontrendikasyonu olmayan hastalarda tedavi programında yer alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnme, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon, Ağrı, Fonksiyonel İyileşme

ABSTRACT

Aim: The aim is to investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation, applied in combination with conventional rehabilitation, on pain control, motor function improvement, and quality of life in the treatment of complex regional pain syndrome in the hemiplegic extremity during the subacute and chronic phases following ischemic stroke.

Material and Methods: A total of 40 chronic ischemic stroke patients included in the study were divided into three groups according to the randomization scheme: the active rTMS group (n=15), the sham rTMS group (n=15), and the control group (n=10). The rTMS group received 5 sessions of high-frequency active or sham rTMS at 10 Hz, targeting the motor area (M1) of the affected hemisphere, combined with conventional rehabilitation. Patients were evaluated three times: before treatment, immediately after treatment, and 4 weeks after treatment. The evaluations included the Visual Analog Scale, Brunnstrom Stage,Upper Extremity Fugl-Meyer Motor Function Scale, and the Stroke-Specific Quality of Life Scale.

Results: At the end of the treatment, it was observed that active rTMS, applied in combination with conventional rehabilitation, was effective in reducing pain in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) developing after subacute and chronic ischemic stroke ($p < 0.05$). However, in the evaluation conducted 4 weeks after treatment, it was found that this effect did not persist, and there was no significant difference in the VAS measurements between the groups ($p > 0.05$). In terms of upper extremity functional recovery, the results in the active rTMS group were found to be better compared to the other groups. In the group-based evaluations, the changes in the Brunnstrom and Fugl-Meyer total scores before and after treatment were significantly different in the active rTMS group compared to the other groups ($p < 0.05$). Additionally, 4 weeks after treatment, the Brunnstrom scores were found to be higher compared to both the pre-treatment and post-treatment scores. In the group-based evaluations, no significant improvement in quality of life was observed either after treatment or 4 weeks post-treatment.

Conclusion: Our study has demonstrated that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), when applied in conjunction with conventional rehabilitation for the treatment of complex regional pain syndrome (CRPS) in subacute and chronic ischemic stroke patients, has a positive effect on pain control. However, this effect was found to diminish four weeks after the treatment, and no significant improvement in quality of life was observed. Nevertheless, the functional improvements in the upper extremity achieved through rTMS were significantly higher than those in the other groups. Due to rTMS's contributions to pain management and its positive effects on upper extremity motor function, it may offer advantages as a new treatment option for CRPS in stroke patients; therefore, it is suggested that rTMS could be included in the treatment regimen for patients without contraindications for TMS.

Keywords: Stroke, Complex Regional Pain Syndrome, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Pain, Functional Recovery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme vasküler kaynaklı, serebral fonksiyonların fokal ya da global olarak bozulması sonrasında ani gelişen, 24 saatten uzun süren, ölümle sonuçlanabilen, ciddi bir klinik tablodur (1). Dünya genelinde kalp hastalıklarından sonra ikinci ölüm nedeni olan inme, yetişkinlerde uzun süreli engelliliğin önde gelen sebeplerindendir (2).

İnme sonrası görülebilecek kas iskelet sistemi komplikasyonlarından biri kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS)'dur. KBAS ağrı, ödem, hareket kısıtlılığı ve çeşitli vazomotor belirtilerle tanımlanan bir tablodur. Günümüzde KBAS, Tip 1 ve Tip 2 olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Tip 1 KBAS'ta eşlik eden periferik sinir hasarı bulunmazken, Tip 2 KBAS'a sinir hasarı eşlik etmektedir. İnme sonrası KBAS Tip 1 görülmektedir (3). İnmede KBAS'ın başlangıç zamanı ve şiddeti; inmenin etyolojisine, motor defisitin şiddetine ve iyileşme miktarına, eşlik eden spastisite, duyusal bozukluklar ve glenohumeral subluksasyona bağlı olarak değişiklik göstermektedir (4). Tanı klinik olarak, 2012 yılında International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından revize edilip, 2021 yılında Valencia Konsensusu tarafından adapte edilen Budapeşte Tanı Kriterleri ile konur. Yardımcı görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılabilir (5). Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, farmakolojik tedaviler, psikoterapi, sempatektomi ve nöromodülasyon yöntemleri tedavi yöntemleri arasındadır (6).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişiminde altta yatan mekanizma yeterince açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Patofizyolojisinde, artmış nöroinflamatuar yanıt, vazomotor fonksiyon bozukluğu, sempatik aktivite artışına bağlı periferal sensitizasyon, beraberinde spinal ve trigeminal nosiseptif nöronlarda disinhibisyon, nosiseptif yolaklarda aktivasyon artışı, santral sinir sisteminde glutamat ve N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör ekspresyonunda artışa ilaveten maladaptif plastisite ve kortikal reorganizasyonun neden olduğu santral sensitizasyon sorumlu tutulmaktadır (6).

Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), kafa derisi üzerine yerleştirilen bir tel bobin tarafından üretilen manyetik alan aracılığıyla kortikal eksitabilitenin düzenlenmesinde kullanılan non-invaziv bir beyin stimülasyon yöntemidir (7). Düşük frekanslı stimülasyon (≤1 Hz) ile yapılan rTMS, kortikal uyarılabilirlik üzerinde inhibe edici bir etki gösterirken; yüksek frekanslı stimülasyon (>1 Hz) ise kortikal uyarılabilirliği artırıcı bir etki sağlamaktadır (8).

Nöropatik ağrı, fibromiyalji, ve KBAS gibi kronik ağrı sendromlarında M1 alanına uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin ağrı kontrolünü sağlamada olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. rTMS'nin ağrıyı azaltma mekanizması henüz belirsizliğini korusa da ağrı modülasyonuyla ilişkili kortikal alanlarda birtakım değişiklikler meydana getirerek ağrı sinyalinin iletilmesini engelleyen inhibitör yolları tetiklediği düşünülmektedir. KBAS ile ortaya çıkan ağrının çeşitli tedavi yöntemlerine dirençli olduğu göz önüne alındığında rTMS'nin KBAS ile ilişkili ağrılar için iyi bir tedavi seçeneği olabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (9).

Literatürde yüksek frekanslı rTMS'nin kompleks bölgesel ağrı sendromu ilişkili ağrı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmalarda etyolojide genellikle travmatik nedenler yer almaktadır. İnme sonrası ortaya çıkan kompleks bölgesel ağrı sendromunda rTMS'nin ağrı yönetimi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve ideal stimülasyon protokolü hakkında net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, inme sonrası üst ekstremitede Tip 1 kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişen hastalarda, etkilenen hemisfer üst ekstremite motor alanına uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin ağrı kontrolü, motor fonksiyonlarda iyileşme, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek ve bu konuda literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME

2.1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme, vasküler kaynaklı serebral fonksiyonların fokal ya da global olarak bozulması sonrasında ani gelişen, 24 saatten uzun süren, ölümle sonuçlanabilen klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (10).

Klinik olarak inme ile benzer belirtiler gösteren ancak vasküler kökenli olmayan beyin tümörleri, travmatik beyin hasarı, metabolik bozukluklar ve enfeksiyon gibi durumlar inme tanımına dahil edilmemektedir (1). İnme, toplumda kronik dizabilitenin en yaygın sebeplerinden biri olarak öne çıkmaktadır (11).

Transient iskemik atak (TİA), semptomların 24 saatten az sürdüğü fokal serebral iskemik olayları ifade etmektedir. Bu klasik tanımlamadan farklı olarak birçok çalışma grubu tarafından önerilen yeni bir tanımlamaya göre; TİA fokal beyin veya retinal iskemiden kaynaklanan, tipik olarak 1 saatten kısa süren ve akut infarkt belirtisi olmayan nörolojik bir bozukluktur (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde mortalitenin en yaygın ikinci sebebi olarak görülen inme, toplumda kronik dizabilitenin başlıca nedenleri arasında öne çıkmaktadır (10).

Türkiye'de serebrovasküler hastalıklar, hastalık yükünün değerlendirilmesinde kullanılan engelliliğe uyarlanmış yaşam yılı (DALY) açısından en uzun DALY'e sebep olan hastalıklar arasında üçüncü sırada gelmektedir(13). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 800.000 birey inmeden etkilenmekte olup 1990 yılından geçtiğimiz son 5 yıla kadar inmeye bağlı mortalitede %32'ye yakın bir azalma meydana gelmiştir. 2017 yılında ise inme Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölümlerin %5 kadarından sorumludur (14).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir araştırmaya göre ise, inme insidansı 2023 verilerine göre 100.000’ de 93-108 olarak bildirilmiştir (13).

2.1.3. Risk Faktörleri

İnme ile ilişkili risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.1). İnmenin önlenmesi ve inme sonrası nükslerin engellenmesi açısından bu risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır (15).

Tablo 2.1. İnme risk faktörleri (16)

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilen risk faktörleri	
	Kesinleşmiş	**Olası**
Yaş	Diabetes Mellitus	Hiperkoagülabilite
Cinsiyet	Hipertansiyon	Migren
Irk	Sigara	Oral kontraseptif kullanımı
Aile hikayesi	Dislipidemi	Migren
Genetik Faktörler	Obezite	Akut enfeksiyon
	Dislipidemi	İnflamasyon
	Orak hücreli anemi	Alkol tüketimi
	Fiziksel İnaktivite	Lipoprotein a yüksekliği
	Karotis Stenozu	Hiperhomosisteinemi
	Diyet ve beslenme	Uykuda solunum bozuklukları
	Postmenapozal hormon tedavisi	Metabolik sendrom

2.1.4. İnmenin Patofizyolojisi

İskemik inmede, serebral dokuya yetersiz kan akışı sonucunda serebral infarktüs meydana gelir. Başlangıçta geri dönüşümlü olan bu infarktüs, zamanla bir dizi moleküler olay ve nöronal hücre kaybı ile geri dönüşümsüz bir hale dönüşür. Geri dönüşümsüz serebral infarkt, beyin kan akımının azalma şiddetine ve süresine bağlıdır. İnfarkt, beyinde tıkanan damarın beslediği alanın merkezinde dakikalar içinde oluşurken, lezyonun çevresindeki dokularda daha uzun bir süre içerisinde gelişebilir. İnfarkt süreci tamamlanmadan önceki dönemde, geri dönüşümü mümkün olan hasar görebilecek dokuya "penumbra" denir. Akut iskemik inme tedavisinin ana amacı, bu bölgenin korunmasıdır (16).

Hemorajik inmede ise, beyindeki bir damarın rüptüre olmasına bağlı olarak beyin dokusunun vasküler beslenmesinin bozulması sonucunda hipoksi meydana gelir. Oluşan hematom, intrakraniyal basıncı yükselterek herniasyona yol açar; bu da serebral kan akımının daha da bozulmasına ve klinik tablonun ağırlaşmasına neden olur (17).

2.1.5. İnmenin Sınıflandırılması

İnme patofizyolojisine göre iskemik (tromboz, emboli veya sistemik hipoperfüzyona bağlı) ve hemorajik (intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı) olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. İnmelerin yaklaşık %80'i iskemik nedenli iken, yaklaşık %20'si hemorajik nedenlerden kaynaklanır (16, 17).

Tablo 2.2. İnmenin Sınıflandırılması

İskemik İnme	**Hemorajik İnme**
Tromboz	İntraserebral hemoraji
Emboli	Subaraknoid kanam
Laküner İnme	

2.1.5.1. İskemik inme

2.1.5.1.1. Tromboz

İskemik inme vakalarının yaklaşık yarısını oluşturan trombotik inmelerde, arterde oluşan trombüs, kan akışını distalde azaltarak veya trombüs parçalarının daha uzaktaki bir damarı obstrükte etmesi sonucunda iskemik inmeye yol açmaktadır. Trombotik inmeler genellikle ateroskleroz ile ilişkilidir (18).

2.1.5.1.2. Emboli

Genellikle kardiyak kökenli bir emboliye bağlı olarak arteryel oklüzyonu olan hastaları içerir. Emboliye bağlı etkilenen alanda kan akışının aniden kesilmesi, semptomların ani ve şiddetli şekilde başlamasına neden olur (19).

2.1.5.1.3. Laküner inme

İskemik inme vakalarının yaklaşık %25'ini kapsayan bu durum, genellikle hipertansiyonla bağlantılıdır ve büyük serebral arterlerin tek bir penetran dalının tıkanması sonucu gelişen, küçük (0,2-15 mm çapında) subkortikal inme türleridir (18, 19).

2.1.5.2. Hemorajik inme

İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama olarak 2 gruba ayrılır. En sık görülen hemorajik inme alt tipi ise intraserebral kanamadır (2). Her iki durum da akut iskemiden daha nadir görülmekle birlikte daha yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (17).

2.1.5.2.1. İntraserebral kanama

Tüm inme vakalarının yaklaşık olarak %10'unu oluşturmaktadır (2). En sık sebebi hipertansiyondur. Beyin parankimine doğrudan kanama sonucu oluşmaktadır. Genelde beynin derin bölgeleri olan bazal gangliyon, talamus ve pons etkilenmektedir. Hemorajik inmeler semptom ve nörolojik defisitlerin ani başlangıcı ile karakterizedir. Semptomların türü ve şiddeti ise lezyonun yeri ve boyutuna göre değişiklik gösterir (17).

2.1.5.2.2. Subaraknoid kanama

Subaraknoid kanama, araknoid membran ile pia mater arasındaki subaraknoid boşluk olarak adlandırılan beyin etrafındaki boşlukta kan birikmesi olarak tanımlanır. Travmatik veya travmatik olmayan (sıklıkla anevrizma rüptürüne sekonder) nedenlerden kaynaklanabilir. Genellikle aniden başlayan, şiddetli bir baş ağrısı en tipik belirtilerinden biridir (17).

2.1.6. İnme Sonrası Nörolojik Bozukluklar

İnme sonrası hastalarda etkilenen bölgeye bağlı olarak motor, duyusal ve kognitif alanlar başta olmak üzere nörolojik bozukluklar görülmektedir. Sol hemisfer, lisan, apraksi, sözel bellek ve hesaplama ile ilişkiliyken; sağ hemisfer ihmal, algı,

dikkat ve sözel olmayan bellekle ilişkili olup inme geçiren hastalarda bilişsel fonksiyonları değerlendirirken hemisferlerdeki bu işlev farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır (20).

İhmal, serebral lezyonun karşı tarafından gelen uyaranlara mevcut duyusal veya motor bozukluklarla açıklanamayan yanıtsızlık durumu olarak tanımlanır. Daha çok sağ hemisfer lezyonlarında görülmektedir ve inmenin akut döneminde insidansı yaklaşık %40 civarındadır (16, 21)

Motor ve duyu fonksiyonları normal olmasına rağmen, amaca yönelik olarak istemli hareketlerin yerine getirilememesi durumu apraksi olarak tanımlanmaktadır. Sol hemisfer lezyonlarında daha sık gözlenmektedir. Apraksi ve ihmal sendromu inme sonrası kötü prognostik faktörlerdendir (21).

Afazi ve dizartri gibi iletişim bozuklukları sıklıkla sol hemisfer lezyonlarından kaynaklanmakta olup inme sonrası akut dönemde hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir. Genellikle inme sonrası ilk 3 ay içerisinde spontan iyileşmeler görülmektedir (20, 21).

İnme sonrası hastaların çoğunda motor bozukluklar görülmektedir. Başlangıçta kas tonusunda bir azalma görülürken, ilerleyen süreçte tonus artışıyla birlikte spastisite ortaya çıkmaya başlar. Tonus bozuklukları, hemiplejik hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara ve denge problemlerine neden olması, düşme riskini artırması sebebiyle titizlikle değerlendirilmesi gereken önemli bir sorundur (20). İnme sonrası görülen nörolojik bozukluklar Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. İnme Sonrası Görülen Nörolojik Bozukluklar (22, 23)

Bilişsel Bozukluklar	İletişim Bozuklukları	Motor Bozukluklar
-İhmal	-Dizartri	Denge ve Postür Bozukluğu
- Bellek bozuklukları	-Afazi	Kranial Sinir Bozuklukları
- Apraksi	-Disfoni	Duyusal Bozukluklar

2.1.7. İnme Sonrası Gelişen Sekonder Komplikasyonlar

İnmeli hastalarda görülen sekonder komplikasyonlar Tablo 2.4'te özetlenmiştir. Bu komplikasyonlar hastaların rehabilitasyon sürecini doğrudan etkilemektedir. Görülen bu komplikasyonların önlenmesi, erken tanı ve uygun tedavilerle ele alınması hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir (22, 23).

Tablo 2.4. İnme Sonrası Gelişen Sekonder Komplikasyonlar

Uyku Bozuklukları	Osteoporoz, düşme, kırık
İnme sonrası yorgunluk	Üriner Sorunlar
Derin Ven Trombozu	-İdrar retansiyonu
Pulmoner Emboli	-İnkontinans
Üst ekstremite Komplikasyonları	-Nörojenik mesane
-Glenohumeral subluksasyon	-İdrar yolu enfeksiyonları
- Rotator kaf sorunları	Bası yarası
- Adezif kapsülit	Spastisite
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu	Santral ağrı
-Brakiyal Pleksus Lezyonu	Epileptik nöbet
Depresyon	
Kardiyovasküler komplikasyonlar	
Yutma sorunları ve malnütrisyon	
-Disfaji	
-Aspirasyon pnömonisi	
-Malnutrisyon	

2.2. KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU (KBAS)

2.2.1. Terminoloji ve Tarihçe

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, genellikle ekstremitelerde görülen, doku hasarının derecesiyle orantısız devam eden ağrıya duyusal, motor ve otonomik anormalliklerin eşlik ettiği bir ağrı bozukluğudur. KBAS; sinir hasarının varlığına göre kabaca tip 1 ve tip 2 şeklinde ikiye ayrılır. Tip 1 KBAS'ta etkilenen ekstremitede belirlenebilen bir periferik sinir hasarı yoktur. Genellikle ağrıyı başlatıcı bir olaydan sonra gelişen, tek bir periferik sinirin dağılımıyla sınırlı olmayan ve başlatan olayla orantısız ağrıyla karakterize bir sendromdur. Tip 2 KBAS ise ekstremitenin bir

bölgesinde, o bölgeyi innerve eden bir sinirin veya ana dallarından birinin kısmi yaralanmasından sonra ortaya çıkan yanıcı ağrı, allodini ve hiperpati olarak tanımlanmaktadır (5).

İlk kez 16. yüzyılda Ambroise Paré, flebotomi sonrası gelişen KBAS benzeri semptomlara sahip vakaları bildirmiştir (24). 1864 yılında Silas Mitchell tarafından ateşli silah yaralanmalarından sonra görülen benzer semptomları 'kozalji' olarak tanımlamıştır. 1940'lı yıllarda Ewans sempatik aracılı ağrıdan şüphelendiği benzer bir durumu tanımlamak için 'refleks sempatik distrofi (RSD)' terimini ortaya atmıştır (25). Geçmişte isimlendirmede RSD kullanılmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda sempatik sinir sisteminin patofizyolojideki rolü net olarak ortaya çıkarılamamıştır.

İsimlendirmedeki bu çeşitliliği ortadan kaldırmak ve ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla 1994'te Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (International Association for the Study of Pain- IASP) KBAS terimi üzerinde anlaşmıştır. Literatürde KBAS'a eşdeğer olarak kullanılmış olan terimlerin başlıcaları Tablo 2.5'te verilmiştir. (25, 26).

Tablo 2.5. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu'nun diğer isimleri

Refleks sempatik distrofi	Algodistrofi
Kozalji	Post-travmatik ağrı sendromu
Sudeck atrofisi	Ağrılı posttravmatik osteoporoz
Sempatik algodistrofi	Omuz-el sendromu
Mimokozalji	Nörodistrofi
Osteonörodistrofi	Nörovasküler distrofi
Geçici migratuar osteoporoz	Sudeck-Lerich Sendromu
Postenfarksiyonel sklerodaktili	Sudeck osteodistrofisi
Barbiturat romatizması	Geçici migratuar osteoporoz
Travmatik vazospazm	Sempatik ağrı sendromu

2.2.2. Epidemiyoloji

Kompleks bölgesel ağrı sendromuna dair epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Son dönemde yapılmış çalışmalarda Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık insidansı

5,5/100.000 olup, gelişmiş bir Avrupa ülkesi olan Hollanda'da 26/100.000 şeklinde raporlanmıştır (27). Yapılan çalışmalarda kadınların erkeklerden daha sık etkilendiği saptanmıştır (6, 13, 14). Kompleks bölgesel ağrı sendromu genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte nadir de olsa çocuklarda da görülmektedir. Genel olarak 5-17 yaş arası çocuk ve adolesanları etkiler, görülme sıklığı 13 yaş civarı pik yapmaktadır. Kız çocuklarında daha sık görülmektedir (28).

2.2.3. Patofizyoloji

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun patofizyolojisini açıklamak için literatürde birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bilimsel kanıtlar altta yatan tek bir mekanizma olmadığını, KBAS'ın ilk yaralanma sonrası devreye giren sinir sistemi sensitizasyonu, otonomik disfonksiyon ve inflamatuar değişiklikleri de içeren birçok farklı patofizyolojik sürecin birbirini etkileyerek ortaya çıktığını göstermektedir (6, 29).

2.2.3.1. Klasik inflamasyon

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun akut fazı, klasik inflamatuar mekanizmaların da patofizyolojik süreçlerde rol aldığını gösterir. Doku travması sonrası tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin (IL) 1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımına bağlı olarak ağrılı, kızarık ve ödemli ekstremite görünümünün ortaya çıktığı düşünülmektedir (29) KBAS'ta klasik inflamasyon aracılarının incelendiği bir sistematik incelemede, akut faz sırasında kanda IL-8'in önemli ölçüde yükseldiği; TNF- α, interferon gama, IL-2, bradikinin ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuar belirteçlerin ise kronik fazda yükseldiği saptanmıştır (6).

2.2.3.2. Nörojenik inflamasyon

Nörojenik inflamasyon, sinir sistemindeki nöronların aktivitesiyle tetiklenen inflamatuar yanıtı ifade etmektedir. KBAS patofizyolojisinde birincil tetikleyici mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu süreç, sitokinler, kemokinler, nöropeptitler, büyüme faktörleri, ATP ve enzimler gibi çeşitli biyomoleküllerin salınmasıyla karakterizedir (30). Nörojenik inflamasyon, doku yaralanması sonrası, etkilenen

ekstremitede nosiseptif C liflerinin uyarılması ile başlar. Bu lifler uyarıyı dorsal kök gangliyonundaki nosiseptif nöronlara ve etkilenen dokuya geri dönen dallar aracılığıyla efferent olarak iletilirler. Bu geriye doğru ateşleme başta P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve nörokinin A olmak üzere çeşitli pro-inflamatuar nöropeptitlerin salınmasına yol açar. Tüm bu değişiklikler sonucunda dokuda ödem, hiperemi ve lökosit eksudasyonuna neden olur. Ayrıca CGRP ve P maddesi, mast ve dendritik hücreleri aktive ederek histamin, serotonin, TNF- α gibi proinflamatuar mediatörlerin salınımını arttırarak inflamasyon tablosunun daha da alevlenmesine neden olurlar (31).

2.2.3.3. Sempatik sinir sistemi değişiklikleri

Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastalarda görülen otonomik bozukluklar sempatik sinir sisteminin patofizyolojide rolü olduğuna işaret eder. Örneğin, erken dönemde, sempatik sinir sisteminin fonksiyonlarının azalması sonucunda vazodilatasyona bağlı olarak ekstremite kızarık ve şiş görünümdedir. Kronik dönemde ise sempatik sinir sisteminin fonksiyonları artar ve buna bağlı olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyon sonucu ekstremite soğuk ve mavimsi görünümdedir (6, 32). Sempatik sinir sistem hiperaktivitesinin patofizyolojideki rolü nedeniyle KBAS hastalarında ağrıyı azaltmak ve yaşam fonksiyonlarını iyileştirmek amacıyla sempatik blokajlar yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemi olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda sempatik sinir sisteminin patofizyolojide temel rolü üstlenmediğinin gösterilmesi ve hastaların hepsinde bu tedavinin yanıt vermediğinin gözlenmesi üzerine sempatik blokajın uygun endikasyonlarda yapılması sonucuna ulaşılmıştır (32).

2.2.3.4. Santral sensitizasyon

Santral sinir sistemi, persistan ağrısı olan kişilerde işlevsel ve yapısal birtakım değişikliklere uğrar ve bu değişiklikler KBAS patofizyolojisinde rolü olan santral sensitizasyonla sonuçlanır. Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik altı afferent girdilere karşı artmış duyarlılığı olarak tanımlanmaktadır (32, 33). Santral sensitizasyon substans P, bradikinin gibi nöropeptitler ve spinal NMDA reseptörleri üzerinden etki gösteren eksitatör aminoasit

olan glutamat aracılığıyla gerçekleşir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında, etkilenen bölgeyle sınırlı olmayan allodini ve hiperaljezi santral sensitizasyonun bir sonucu olarak görülmektedir (34).

2.2.3.5. Periferik sensitizasyon

Travma sonrası etkilenen ekstremitede primer afferent liflerden substans P, bradikinin gibi birtakım nöropeptitlerin salınımının nosiseptif uyarılara artmış cevap ile termal ve mekanik uyaranlar için ateşleme eşiğinin düşmesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu KBAS'ta görülen hiperaljezi ve allodiniye katkıda bulunur (33).

2.2.3.6. Plastisite

KBAS hastalarında yapılan birkaç nörogörüntüleme çalışmasında etkilenen ekstremitenin temsil edildiği somatosensöryel kortekste etkilenmeyen tarafa göre atrofi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda görüntülenmiş olup, maldaptif plastisitenin KBAS gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (6).

2.2.3.7. Genetik faktörler

Genetik faktörlerin bazı bireylerde KBAS'a yatkınlığı arttırabileceğini öne süren aile temelli çalışmalar bulunmaktadır. Etkilenme sıklığı fazla olan ailelerin katıldığı çalışmalarda genetik predispozisyonu olan hastalarda hastalığın daha erken yaşta ve spontan geliştiği görülmüş olup, HLA-B62, HLA-DQ8 gibi genlerin de KBAS ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (33-35).

2.2.3.8. Psikososyal faktörler

Kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişiminde psikolojik predispozisyonun rolü ile ilgili çalışmalar kesin olmamakla beraber yeni yapılan çalışmalarda KBAS'ta psikolojik faktörler ve ağrı sonuçlarının ilişkili olduğu bulunmuştur (34).

2.2.3.9. Değişen kutanöz innervasyon

Tip 1 KBAS hastalarında keratinositlerde inflamatuar mediyatör ekspresyonunun belirgin daha fazla olduğu, yine bu bireylerde epidermal nörit

saptanma sıklığının diğer ekstremite ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda sağlıklı kontroller ve etkilenmemiş ekstremiteye göre etkilenen ekstremite bölgelerinde A-delta ve C lifleri yoğunluğunda artış saptanmıştır (6).

2.2.4. Klinik Bulgular

Kompleks bölgesel ağrısı sendromu tip 1 ve 2 olmak üzere 2'ye ayrılır. Tip 1 KBAS'ta periferik sinir hasarı yoktur, Tip 2' ye ise sinir hasarı eşlik eder. KBAS'lı hastalarda görülen klinik belirti ve bulgular etkilenen ekstremitede ağrı, duyusal, motor, otonomik ve distrofik bozuklukları içermektedir. Bu semptomlar genellikle tetikleyici olaydan 4-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (5, 6).

Ağrı KBAS'ta en sık görülen semptomdur sıklıkla yanıcı karakterdedir. Şiddeti tetikleyici travmadan bağımsızdır. Genelde etkilenmiş ekstremitenin distalinden proksimale doğru yayılım gösterir ve herhangi bir periferik sinir lezyonu ile uyumlu değildir (25, 26). Birçok hasta günlük yaşamında hiperestezi ya da allodini tarifler. Allodini normalde ağrı oluşturmayan mekanik ya da termal bir uyaranın ağrı şeklinde algılanmasıdır. Hiperaljezi ise ağrılı bir uyarana karşı abartılmış, artmış ağrı yanıtı alınmasıdır (35).

Hastaların büyük bir kısmında kas güçsüzlüğü, etkilenmiş bölgede eklem hareket açıklığında kısıtlanma, kontraktür oluşumları gibi motor bozukluklar görülebilmektedir. Vakaların yarısında postüral ya da hareketle ortaya çıkan tremor, yaklaşık %10' unda ise distoni görülebilir. Osteoporoz, tırnaklarda aşırı uzama ve kırılma, saç uzamasında azalma, ciltte incelme, kaslarda atrofi gibi trofik değişiklikler genellikle ileri evrelerde görülmektedir (6).

Otonomik bozukluklar vazomotor ve sudomotor değişiklikler olmak üzere ikiye ayrılır. Vazomotor değişiklikler etkilenen ekstremitede ciltte kızarıklık ya da morarma, cilt sıcaklığında artış ya da azalış ile karakterizedir. Sudomotor değişiklikler ise etkilenmiş ekstremitede ödem, terlemede artış ya da azalışla karakterizedir (25, 35).

2.2.5. Etyoloji

Klinik tabloyu başlatan tetikleyici uyaranlar travma, santral sinir sistemi olayları, cerrahi, visseral lezyonlardır. Vakaların yaklaşık yarısında tetikleyici neden kırıklardır. Hastaların %10-26'sında tetikleyici neden bulunmamaktadır (5, 6). 1043 KBAS olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada tetikleyici olay vakaların %42'sinde kırık, %21'inde kırık dışı künt travmatik yaralanmalar, %12'sinde postoperatif nedenler ve %7'sinde karpal tünel sendromu olarak bulunmuştur. Olguların %7'sinde ise etyolojide herhangi bir faktör bulunamamıştır (36). Tablo 2.6'da KBAS etyolojisinde rol oynayan faktörler özetlenmiştir.

Tablo 2.6. KBAS Etyolojisi

Travma •Kırık •Burkulmalar •Dislokasyonlar •Ezilmeler
Nörolojik hastalıklar •İnme •Kafa Travması •Radikülopatiler •Tuzak nöropatiler
Kardiyopulmoner hastalıklar •Miyokard İnfarktüsü •Pulmoner hastalıklar
Enfeksiyonlar •Yumuşak doku enfeksiyonları
İlaçlar •Anti-tnf ilaçlar •Antikonvülzan ilaçlar •Siklosporin
Post operatif ve iyatrojenik •Karpal tünel dekompresyon cerrahisi •Dupuytren kontraktürü cerrahisi •El bileğinde gangliyon kisti eksizyonları
Diğer Nedenler: •Neoplazm •Endokrin hastalıklar •Metabolik kemik hastalıkları
İdiopatik

2.2.6. Klinik Seyir ve Prognoz

Kompleks bölgesel ağrı sendromu klinik olarak 3 evreden oluşmaktadır. Bazı araştırmacılar bu evrelerin birbirlerinden net sınırlarla ayrılmadığını, birbirleri ile iç içe geçmiş şekilde görüldüğü görüşündedirler. Bu evreler (36):

Evre 1 (akut-hiperemik evre): Tetikleyici bir olay sonrası ya da spontan olarak gelişen etkilenen ekstremitede yanıcı, zonklayıcı karakterde ağrı, hiperaljezi, allodini ve vazomotor bozukluklarla karakterizedir (24).

Evre 2 (distrofik-iskemik evre): Bu evrede tabloya kaslarda zayıflık, tırnaklarda kırılma, ciltte kabalaşma gibi motor/trofik değişiklikler eklenir. Bu evre yaklaşık 3-6 ay sürer (24, 25).

Evre 3 (atrofik evre): Eklem hareketlerinde kısıtlılık, kontraktür gelişimi, subkutan dokuda belirgin atrofi gibi motor/trofik değişikliklerde belirgin artışın olduğu hastalığın en ciddi evresidir (24).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişen hastaların önemli bir kısmında prognoz iyidir, hatta bazı hastalarda spontan iyileşme de görülebilmektedir. Ancak bazı hastalarda hastalık öngörülen şekilde ilerlemez ve ciddi sorunlara neden olabilir. Bu hastaların tedavi maliyeti sağlık sistemleri için oldukça ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle bu hastalara erken tanı konulması ve tedavi edilmesi önemlidir (24-26).

2.2.7. Tanı

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısı, klinik belirti ve bulgulara dayanarak konulur. Hastalığa spesifik tanısal bir test yoktur. İlk olarak 1994 yılında IASP tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir. Tablo 2.7'de bu kriterler gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) KBAS* tanı kriterleri-1994

1. Başlatıcı zararlı bir olay veya immobilizasyona yol açan neden varlığı**
2. Tetikleyici olayla uyumlu olmayan şekilde sürekli ağrı, allodini veya hiperaljezi hissi olması
3. Ağrılı bölgede ödem, cilt kan akımında değişiklik veya anormal sudomotor aktivitenin gösterilmesi (belirti veya bulgu olabilir)
4. Bu ağrı ve disfonksiyonu açıklayacak başka durumun mevcut olmaması

* Major sinir hasarı yoksa KBAS Tip 1, varsa KBAS Tip 2 tanısı konur.
**Tanı için şart değildir, hastaların %5-10'unda bulunmamaktadır.

Ancak IASP kriterleri'nin özgüllüğünün düşük olması ve klinik bulguların hepsini içermemesi nedeniyle 2003 yılında Budapeşte'de yapılan bir çalıştay sonucunda Budapeşte tanı kriterleri geliştirilmiştir (37) 2012 yılında bir dizi doğrulama çalışması ile Budapeşte tanı kriterleri yenilenmiştir (37, 38). Modifiye Budapeşte Kriterleri günümüzde araştırmacılar tarafından çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (38). Tablo 2.8'de 2022 yılında yayınlanan KBAS Tanı ve Tedavi Rehberinin beşinci basımındaki tanı kriterleri yer almaktadır.

Tablo 2.8. Modifiye Budapeşte Tanı Kriterleri (35)

Tanım: KBAS, bilinen bir travma ya da lezyonun olağan seyriyle uyumlu olmayan zaman ve şiddette sürekli (uyarılmış ve/veya spontan) bölgesel ağrı ile karakterize bir sendromdur.
Başlatıcı olayla orantısız olarak devam eden ağrı
Aşağıdaki 4 kategoriden 3 tanesinden en az 1 semptom olmalı: Duyusal: Hiperaljezi ve/veya allodini öyküsü Vazomotor: Cilt sıcaklığında asimetri ve/veya cilt rengi değişikliği ve/veya cilt rengi asimetrisi Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi Motor/Trofik: Eklem hareket açıklığının azalması ve/veya motor disfonksiyon (kuvvetsizlik, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (saç, tırnak, deri) öyküsü
Aşağıdaki kategorilerden 2 veya daha fazlasında değerlendirme sırasında en az bir bulgu gösterilmelidir: Duyusal: Hiperaljezi ve/veya allodini (hafif dokunmaya ve/veya derin somatik basınca ve/veya eklem hareketlerine) varlığı Vazomotor: Sıcaklık asimetrisi ve/veya cilt rengi değişikliği ve/veya cilt rengi asimetrisi varlığı Sudomotor/Ödem: Ödem ve/veya terleme değişikliği ve/veya terleme asimetrisi varlığı Motor/Trofik: Eklem hareket açıklığının azalması ve/veya motor disfonksiyon (kuvvetsizlik, tremor, distoni) ve/veya trofik değişikliklerin (saç, tırnak, deri) varlığı
Bu belirti ve semptomları açıklayacak başka bir ayırıcı tanının olmaması

2.2.8. Yardımcı Tanı Yöntemleri

KBAS klinik bir tanı olup, bazı yardımcı tanısal yöntemler tanıyı desteklemek ve KBAS'la karışabilecek diğer patolojileri ayırt etmek açısından yararlıdır.

2.2.8.1. Direkt radyografi

Her iki ekstremitenin direkt radyografisinde, etkilenmiş ekstremitede yumuşak doku şişliği, kortikal kemik rezorpsiyonu, periartiküler bölgede belirgin benekli osteoporoz KBAS için tipiktir. Genellikle semptomların başlamasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar. Eklem aralıkları genellikle korunur, ancak ileri evrelerde eklem aralığında daralma ve ankiloz gelişebilmektedir (39).

2.2.8.2. Manyetik rezonans görüntüleme

Tanıyı doğrulamak için kullanılmamaktadır, bazı KBAS'lı hastalarda artrit, enfeksiyon, avasküler nekroz gibi ayırıcı tanıların dışlanmasında yararlıdır (39).

2.2.8.3. Kemik dansitometrisi

Etkilenen ekstremitede genellikle kemik mineral yoğunluğunda ve içeriğinde azalma saptanır (40). Tanısal olarak kullanılmaz, lokal osteoporozun takibinde kullanılabilir (39).

2.2.8.4. Kemik sintigrafisi

Teknisyum (Tc)-99m'le işaretli 3 fazlı kemik sintigrafisi KBAS'lı hastalarda tanıyı koymada değerli bir görüntüleme tekniğidir. Akut ve subakut dönemde etkilenmiş ekstremitede periartiküler radyoizotop tutulumundaki artış karakteristik bulgusudur. Bu tutulum her üç fazda da olabilir ancak özellikle geç fazda görülen diffüz periartiküler tutulum artışı ilk 6 ayda KBAS için tipiktir. Bu görünüm tanıyı destekleyici bir rol oynasa da, yokluğu tanıyı dışlamamaktadır. Erken dönemlerde kullanılan kemik sintigrafisinin sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür (39, 40).

2.2.8.5. Termografi

Termografi ekstremitelerin yüzey sıcaklığını infrared kameralarla ölçen ve görüntüleyen bir yöntemdir. Ekstremiteler arası sıcaklık farkı 1°C'den fazla ise anlamlı kabul edilir (39). Seri ölçümlerle 2°C'den fazla fark olmasının tanısal anlamda destekleyici bulan yazarlar olsa da pratik olmaması nedeni ile klinik pratikte pek kullanılmamaktadır (40).

2.2.8.6. Sudomotor testler

Sudomotor Akson Refleks Testi, ter miktarını kantitatif olarak belirleyen sudomotor bozukluğu göstermede kullanılan bir yöntemdir. KBAS'lı hastalarda, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu terleme süresinde uzama ve terleme miktarında artış saptanmaktadır. Sempatik deri yanıtı ise miyelinsiz postgangliyonik sudomotor sempatik liflerin fonksiyonlarının değerlendirildiği bir yöntemdir (40).

2.2.8.7. Volümetrik ölçüm

Volümetrik ölçüm hastanın etkilenmiş ekstremitesinin su dolu kaba daldırılmadan önce ve daldırıldıktan sonraki hacmi ölçülerek yapılan bir yöntemdir. Etkilenmiş ekstremitedeki ödem miktarını belirler. Kullanılan suyun aşırı sıcak veya soğuk olması yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa yol açtığından su sıcaklığının 20-35 °C arasında olması önerilmektedir (40).

2.2.8.8. Elektrodiyagnostik testler

Tip 1 KBAS'ta sinir hasarı olmadığı için elektromiyografi normaldir. Tip 2' de tabloya sinir hasarı eşlik etmesi nedeniyle tanı ve takipte yararlıdır. Ayrıca somatosensoriyel uyarılmış potansiyel çalışmaları ve transkraniyal manyetik stimülasyon santral yolakları değerlendirmede kullanılabilir (40).

2.2.9. Ayırıcı Tanı

Ayrıca tanıda düşünülmesi gereken patolojiler Tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9. Kompleks bölgesel ağrı sendromu ayırıcı tanısı

Kemik ve yumuşak dokunun enfeksiyonları
Kompartman sendromu
Periferik vasküler hastalıklar •Raynaud fenomeni •Derin Ven Trombozu •Tromboflebit
Torasik outlet sendromu
Periferik nöropatiler •Tuzak nöropatiler •Gullian Barre sendromu •Postherpetik nevralji •Diabetes Mellitus
İnflamatuar, Otoimmun Hastalıklar •Romatoid Artrit •Seronegatif artritler •Skleroderma
Gardner-Diamond sendromu
Eritromelalji
Konversif bozukluk
Yapay bozukluk
Toksik Ajanlara Maruziyet (Vinka Alkaloidleri)

2.2.10. Profilaksi

Kanıt düzeyi yetersiz olsa da yaralanma ya da cerrahi sonrası erken mobilizasyon ve uygun analjezinin sağlanması KBAS gelişimini önlemek açısından önerilmektedir (41).Travma ya da postoperatif ≥500 mg /gün C vitamini kullanımını inceleyen 4 çalışmanın metaanalizinde 50 gün süreyle günlük 500-1500 mg C vitamini kullanımının KBAS riskini azalttığı saptanmıştır (41-44).

2.2.11. Tedavi

Erken evrelerde tanının hızla konulması ve tedaviye başlanması büyük önem taşır, çünkü bu aşamada tedavi hem daha kolaydır hem de prognoz daha iyidir ve makul bir sürede tam iyileşme sağlanabilmektedir. Ancak kronik dönemde tedavi

sonuçları ve prognoz genellikle kötüdür (42). Tedavide amaç ağrıyı azaltmak, ödemi ortadan kaldırmak, etkilenen ekstremitenin fonksiyonel restorasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi yaklaşımları fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, farmakolojik tedaviler, girişimsel prosedürler, mesleki rehabilitasyon uygulamaları ve hastaya eş zamanlı eğitim odaklı psikolojik destek verilmesidir (43).

2.2.11.1. Fizik tedavi ve rehabilitasyon

KBAS tedavisinin temelini fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları oluşturur. FTR uygulamaları ile hedef erken evrede ağrı ve ödemi gidermek, eklem hareket açıklığını artırmak geç dönemde ise kontraktür gelişimini, fonksiyonel kaybı önlemektir. FTR uygulamaları diğer tedavi yöntemleri ile eş zamanlı uygulanmalıdır (43).

2.2.11.1.1. Egzersiz

Ağrının azaltılmasında erken mobilizasyon önemlidir bu nedenle hastalar uygun egzersizi yapmaları konusunda cesaretlendirilmelidir (44). Egzersiz ağrı sınırları içerisinde aktif hareket yaptırılarak başlanır. Daha sonra hastanın toleransına göre germe ve izometrik güçlendirme egzersizlerine geçilir. Ödemin azaltılması amacıyla cilt sıcaklığında uygulanan fluidoterapi ve retrograd masaj uygulanması faydalıdır. Etkilenen ekstremitenin kalp seviyesinin üstünde tutulması ve egzersizin ağrı sınırında yapılmasına özen gösterilmelidir (43). Eklem hareket açıklığında hedeflenen kazanımın sağlanması durumunda etkilenen ekstremiteye ağırlık verme çalışmalarına başlanır. Sonrasında, izotonik güçlendirme ve aerobik egzersizler yaptırılır (42).

2.2.11.1.2. Yüzeyel ısıtıcılar

Hotpack, parafin ve infraruj gibi yüzeyel ısıtıcı ajanlar, kas spazmını hafifletmek için egzersiz öncesi kullanılır. Soğuk uygulamalar hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilemediği için tedavide tercih edilmemektedir (44).

2.2.11.1.3. Ultrason

Ultrason (US), derin ısıtıcı kategorisinde yer alan bir fizik tedavi yöntemidir. 20.000 Hz üzerindeki ses dalgalarını, kristal içeren bir transdüser aracılığıyla elektrik enerjisine dönüştürerek etki gösterir. Kas-iskelet sistemi hastalıklarında genellikle 0,5 ile 3 MHz frekans aralığında kullanılır. Ultrasonun ısıtıcı ve kavitasyon olmak üzere iki temel fiziksel etkisi bulunmaktadır. Ultrasonun derin dokuları ısıtma etkisi ile kan akımı ve lokal metabolizmada artış olur. Bu özelliği ile yumuşak dokulara germe ile beraber US uygulandığında eklem hareket açıklığında artış gözlenir. Yüksek doz US uygulamalarında kavitasyon etkisi ile dokularda hemoliz ve nekroz ortaya çıkabilmektedir. Ultrasonun devamlı ve kesikli olmak üzere iki uygulama şekli bulunmaktadır. Devamlı US uygulamasında yoğunluk, tedavi boyunca sabit tutulur; kesikli US'da ise, enerji üretimi periyodik olarak durdurularak yoğunluk kesilir. Kesikli US ödemin azaltılmasında, doku iyileşmesini arttırmada yararlıdır. Süre tedavi alanın boyutuna göre 5-10 dk arasında değişmektedir (43, 44).

2.2.11.1.4. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

Alçak frekanslı akımlar arasında, analjezi ve desensitizasyon sağlamak için en çok tercih edilen yöntem TENS'tir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun derideki kalın çaplı sinir liflerini uyarıp omurilik düzeyinde inen inhibitör yolakları aktive ederek (kapı-kontrol mekanizması) ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (43, 44).

2.2.11.1.5. Kontrast banyo

Kontrast banyo, etkilenen ekstremitenin belirli sıcaklıkta sıcak ve soğuk su içeren kaplara belirli frekans ve sürede daldırılmasıyla uygulanan maliyeti, düşük uygulaması basit bir fizik tedavi modalitesidir. Ardışık sıcak-soğuk uygulamalar sonucunda tekrarlayan vazokonstriksiyon- vazodilatasyon döngüsünün uygulanan bölgede kan akışını arttırarak ağrıyı ve eklem sertliğini azalttığı gözlemlenmiştir. Su sıcaklığı ve soğukluğu, sıcak ve soğuk suya daldırılma süresine dair çeşitli öneriler mevcuttur. Bazı yazarlar tedavinin başlangıçta 10 dakika sıcak su ardından 1 dakika soğuk su sonrasında 4 dakika sıcak su ardından 1 dakika soğuk su uygulaması şeklinde devam ettirerek 30 dakika uygulanmasını önermektedir. En yaygın uygulama, sıcak-soğuk oranı 3:1 veya 4:1 olacak şekilde en az 20 dk süren tedavidir. Kontrast banyonun

etkisinin değerlendirildiği sistematik bir değerlendirmede cilt ısısında ve yüzeyel kan akımında artış sağladığı, ancak ödem üzerindeki etkisinin belirsiz olduğu ifade edilmiştir. Sadece sıcak su uygulamasına göre kontrast banyonun yüzeyel kan akımını arttırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kontrast banyo tedavisinin ağrı ve ödemi azaltmada etkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir (44).

2.2.11.1.6. İş uğraşı terapisi

İş uğraşı terapisi kapsamında KBAS hastalarına kavrama, koordinasyon ve beceri çalışmaları, günlük yaşam aktiviteleri, işe yönelik pekiştirme aktiviteleri yaptırılarak fonksiyonel kısıtlılıkların giderilmesi amaçlanmaktadır (24, 44).

2.2.11.1.7. Kademeli motor görüntüleme

Kademeli motor görüntüleme, kronik KBAS hastalarında motor ve duyusal geri bildirim aracılığıyla ağrıyı kontrol etmeye yönelik uygulanan alternatif bir tedavi yöntemidir. Üç aşamadan oluşur. İlk basamakta sağ sol farkındalığını arttırmak amacıyla ekstremite fotoğrafları hastaya gösterilir. İkinci basamakta yapılması gereken hareketi zihninde canlandırması istenir. Son aşamada ayna terapisi ile sonlanan bu yöntemin KBAS hastalarında ağrının azaltılmasında ve iyileşme sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (35, 36, 44).

2.2.11.1.8. Biofeedback

Bu yöntem etkilenen ekstremitenin zihinsel farkındalığını arttırmak, hastanın ağrıyı regüle etmesini öğretmek amacıyla diğer tedavilerle kombine uygulanması yararlı olabilen bir metottur (24).

2.2.11.1.9. Rekreasyonel terapi

2022 yılında yayımlanan KBAS Tanı ve Tedavi Rehberi'nin beşinci basımında, rekreasyonel terapinin hastalarda kinezyofobiyle başa çıkma ve hareketi teşvik etmeye faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu görüş sistematik incelemelerle desteklenmemiştir (43, 44).

2.2.11.1.10. Mesleki rehabilitasyon

Mevcut literatürde KBAS tedavisinde spesifik olarak mesleki rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak son yayınlanan rehberde mesleki rehabilitasyon fonksiyonel restorasyon ve işe dönüşün sağlanması açısından KBAS tedavisinin son basamağı olarak önerilmektedir (42).

2.2.11.2. Farmakolojik yaklaşımlar

KBAS hastalarında oral ve/veya topikal ajanlar ağrı kontrolünde, fizik tedaviye uyumun arttırılmasında kullanılır.

2.2.11.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

Antiinflamatuar ve analjezik etkileri nedeniyle KBAS'ın erken dönemlerinde sık tercih edilirler. Klinik gözlemler bu ilaçların KBAS'lı hastalarda hafif analjezi sağladığı yönündedir. Genellikle, günde üç kez 400-800 mg ibuprofen veya günde iki kez 250-500 mg naproksen olarak kullanılması önerilmektedir (45).

2.2.11.2.2. Glukokortikoidler

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tedavisinde 30-80 mg mg/gün oral prednizon kullanımının etkili olabileceğini düşündüren düşük kaliteli kanıtlar vardır (45). Daha önce yayınlanmış, 60 mg prednizonun kademeli azaltma rejimi ile toplam 28 gün tedavi edilen 39 hastayı içeren bir retrospektif kohort çalışması, erken dönem KBAS hastalarında prednizonun hastanın iyileşmesini desteklemek için önemli bir tedavi olabileceğini desteklemektedir (45, 46). 60 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmanın bulguları oral prednizolonun nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardan daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Glukokortikoidlerle ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şiddetli inflamasyonun görüldüğü akut dönemde yapıldığı için kronik dönemdeki etkisi belirsizdir. Glukokortikoidlerin yan etkileri ve bu veriler göz önüne alındığında uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (46-49).

2.2.11.2.3. Serbest radikal temizleyicileri

Bu grupta yer alan dimetil sülfoksit, N-asetilsistein ve mannitol antioksidan etkileriyle, KBAS'ta görülen inflamasyon sonucu ortaya çıkan oksidatif stresi azaltarak etki gösterirler (50).

2.2.11.2.4. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanların nöropatik ağrının tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak KBAS'taki etkinliğine dair veriler sınırlıdır (50). Gabapentin ve pregabalin, voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerinden etki gösterirler. Gabapentinin KBAS'ta etkili olduğuna dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Vusse ve ark. yaptıkları Tip 1 KBAS'ı olan 58 hastada yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada gabapentinin ağrı kontrolünde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak pregabalinin KBAS'ta etkinliğini destekleyen bir çalışma bulunmamaktadır (51).

Karbamazepin sıklıkla nöropatik ağrı ve trigeminal nevralji tedavisinde FDA onaylı bir antikonvülzandır (45, 46, 50). Spinal kord stimülasyonuna yanıt veren 43 KBAS tanılı hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları 8 gün boyunca alınan 600 mg/gün karbamazepinin bir miktar analjezik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (52).

Okskarbazepin, daha az ciddi yan etkiye sahip antikonvülzandır ancak KBAS'ta etkinliğini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. KBAS'ta levetirasetam, topiramat kullanımını destekleyen güçlü klinik çalışma verileri bulunmamaktadır (50).

2.2.11.2.5. Opioidler

Nosiseptif ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerin KBAS'ta kullanımları ile ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle erken evrede kısa süreli, diğer farmakolojik tedavilere yanıtsız hastalarda kullanımı önerilmektedir (45, 46).

2.2.11.2.6. Antidepresanlar

Antidepresanların nöropatik ağrıda etkili olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak KBAS'ta etkinliklerini gösteren kontrollü çalışmalar bulunmamaktır (50). KBAS'ta görülen nöropatik ağrı semptomlarını azaltmaya yönelik olarak trisiklik antidepresanlar tercih edilebilir (52). Trisiklik antidepresanların, analjezik etkisi yanında kronik ağrıya bağlı depresif belirtileri azalttığı düşünülmektedir. Duloksetin ve venlafaksin gibi serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin nöropatik ağrıda etkinlikleri daha az olduğu için diğer ajanların tedavide kullanılamadığı durumlarda tercih edilirler (53).

2.2.11.2.7. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhine ederek etki gösteren, osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarının yönetiminde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda ağrının azaltılmasında bifosfonatların kullanımı birçok araştırmada değerlendirilmiştir(45). Analjezik etkisi antirezorbtif etkileri ile ilişkili değildir. Bifosfonatların kemikteki asidozu azaltarak aside duyarlı nosiseptif reseptörlerin uyarılabilirliğini düşürdüğü düşünülmektedir. Oral veya intravenöz (IV) alendronat, IV pamidronat, klodronat ve ibandronatın KBAS'ta ağrıyı azaltmada ve fiziksel fonksiyonları iyileştirmede iyi tolere edilebilir ve güvenli ilaçlar olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (54).

2.2.11.2.8. Kalsitonin

Tiroid bezinden salgılanan bir polipeptid hormon olan kalsitonin, antirezorbtif etkisinden bağımsız, analjezik etkisi de olması nedeniyle KBAS'ta geçmiş yıllarda araştırılmıştır. Kalsitoninin KBAS'ta etkili bulunduğu çalışmalar olmakla beraber etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (48). Yüksek kaliteli iki klinik çalışma, KBAS'ta kalsitonin kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bir çalışmada, 3 hafta boyunca günde üç kez 100 IU kalsitonin kullanımı sonrası ağrı skorlarında iyileşme tespit edilirken, diğer çalışma da ise 4 hafta boyunca günde iki kez 200 IU kalsitonin kullanımı sonrası ağrı skorlarında herhangi bir iyileşme raporlanmamıştır. Bir meta-analizde, KBAS tedavisi için 100–300 IU/gün intranazal dozun etkili olduğu belirtilmiştir (54).

2.2.11.2.9. NMDA reseptör antagonistleri

Ketamin, amantadin ve dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri nöropatik ağrı ve KBAS'ta denenmiş, ancak bu ilaçların etkili dozlarda kullanımında toksisite riski çok yüksek bulunmuştur. KBAS tedavisinde ketamin topikal, oral, intravenöz ve intratekal olarak çeşitli dozlarda kullanılmıştır. Subanestezik dozlarda (10-50 mg/saat) IV infüzyon yoluyla uygulamanın ketaminin KBAS tedavisinde etkili ve uzun süreli analjezi sağladığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (52, 54). Literatürde KBAS tedavisinde ketamin kullanımına ilişkin vaka raporları da bulunmaktadır. Ancak ketamin toksisite riski yüksek ve bağımlılık potansiyeli olan bir ilaç olması nedeniyle dikkatli kullanılmalı ve bu verilerin yüksek kaliteli çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir (54).

2.2.11.2.10. Antihipertansifler ve α-adrenerjik agonistler

Antihipertansif amaçlı kullanılan α 2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin geçmişte KBAS'ta sempatik kökenli ağrının temel rol oynadığı olgularda oral, transdermal ve epidural formlarda kullanılmıştır. Sedasyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve hipotansiyon yan etkileri arasındadır. Bir vaka serisi, lokal transdermal klonidin kullanımının KBAS'a bağlı hiperaljezi ve allodini üzerinde olumlu etkiler sağladığını ortaya koymuş olsada, sistematik bir incelemede klonidin KBAS'ta kullanımı için kanıt düzeylerinin yetersiz olduğu bildirilmiştir.

Fenoksibenzamin ve fentolamin, KBAS için üçüncü basamak ajanlar olarak tartışılan α-adrenerjik antagonistlerdir. Fentolamin pahalı, temin edilmesi zor olması ve sürekli IV infüzyon yoluyla uygulanması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (49-52).

2.2.11.2.11. Baklofen

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda görülen distoni tedavisinde birinci basamak ilaçtır. Distoni tedavisinde etkin oral baklofen dozunun yüksek olması nedeniyle birçok hasta oral baklofeni tolere edemez. Bu nedenle baklofen etkili ancak zayıf tolere ediliyorsa, bazen intratekal pompa ile uygulama düşünülür (50).

2.2.11.2.12. Topikal ilaçlar

Literatürde %5'lik lidokain yama uygulamalarının, KBAS'ta etkilenen bölgelerde allodini gibi semptomlar üzerinde etkili olabileceği, ancak bu verilerin sınırlı olduğu belirtilmektedir (45). Kompleks bölgesel ağrı sendromunda topikal kapsaisin kullanımı ile ilgili sadece kanıt düzeyi yetersiz bir ön çalışma mevcuttur (46).

2.2.11.2.13. Diğer medikal tedaviler

İntravenöz immünoglobulin

Bir çalışmada dirençli KBAS tedavisinde düşük dozda (0.5 g/kg) intravenöz immünoglobulin kullanımının ağrı skorlarında azalma sağladığı bildirilmiştir. Ancak optimal doz ve tedavi süresinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır (50).

TNF- alfa inhibitörleri

Kompleks bölgesel ağrı sendromu patofizyolojisinde TNF aracılı nörojenik inflamasyonun rol oynaması anti-TNF ajanların kullanımını gündeme getirmiştir. Hem parenteral hem de perinöral yolla çalışılmış bazı vaka serileri olmakla birlikte net bir görüş birliği yoktur (55, 56).

2.2.11.3. Girişimsel tedavi uygulamaları

Medikal tedavi ve fizik tedaviye dirençli KBAS olgularında girişimsel prosedürler tedavide düşünülmelidir.

2.2.11.3.1. Sempatik sinir blokajı

Sempatik blokaj geçmiş yıllarda KBAS'ta hem tanı hem de tedavide sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, patofizyolojide sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinin temel rol oynamadığını göstermiştir. Bu nedenle, sempatik blokaj artık yalnızca uygun endikasyonlara sahip hastalarda kullanılan bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Sempatik blokaj, lokal anesteziğin

sempatik gangliyona enjeksiyonu ya da intravenöz bölgesel infüzyonu şeklinde yapılabilir. Lokal anestezikle yapılan blokajlara ek olarak, termal radyofrekans nörotomisi, fenol ya da botulinum toksinle kimyasal nöroliz şeklinde de uygulanabilmektedir. Enjeksiyondan olumlu yanıt alınması durumunda blokajın birer hafta aralıklarla tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Uygulanan iki blokajdan yeterli yanıt alınamadığında, tedaviye devam edilmemesi önerilir. Yapılan çalışmalarda sempatik blokajın etkili olduğu bildirilse de KBAS tedavisinde kesin rolünü destekleyen yüksek kaliteli çalışmalar azdır. Kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen, KBAS tedavisinde sempatik sinir blokajı önerilmektedir (57, 58).

2.2.11.3.2. İntravenöz rejyonel blokaj

Turnike yardımıyla etkilenen ekstremitede dolaşım engellenerek ven içine lokal anestezik solüsyon enjekte edilir. Bu sayede dolaşımı duran ekstremitede iskemi ve anoksiye bağlı damar duvarlarında geçirgenlik artar ve bu durum lokal anestezik solüsyonunun damar dışına sızarak sinir liflerini bloke etmesine neden olur. İntravenöz rejyonel blokaj rezerpin, guanetidin, droperidol, ketanserin, lidokain ve atropin ile yapılabilmektedir. Ancak yapılan sistematik incelemelerde bu uygulamanın etkinliği kanıtlanamamıştır (59).

2.2.11.3.3. Brakiyal pleksus blokajı

Literatürde KBAS'ta brakiyal pleksus blokajının kullanımını destekleyen çok sayıda vaka raporu bulunmaktadır. Bir kateter aracılığıyla lokal anestezik, opioid, klonidin gibi ajanlar uygulanır. Devamlı brakiyal pleksus infüzyonu perioperatif, travma sonrası veya postoperatif analjezi sağlanmasında, tip 1 ve 2 KBAS'tan kaynaklanan inatçı ağrı ve fantom ağrısında endikedir. Güvenli bir şekilde sabitlenmiş bir kateter kullanıldığında, %0,1 ila %0,2 ropivakain ile 2-3 haftaya varan sempatoliz sağlanabilir. Uzun süreli kateter kullanımına bağlı enfeksiyon, intravaskuler enjeksiyon, pnömotoraks, frenik sinir hasarı ve kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (60)

2.2.11.3.4. Spinal kord stimülasyonu

Spinal kord stimülasyonu, son yıllarda KBAS tedavisinde çok araştırılan, epidural boşluğa yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla spinal kordun dorsal kolonunu uyararak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Konservatif tedavilerin yetersiz olduğu vakalarda spinal kord stimülasyonunun ağrıyı hafiflettiği, yaşam kalitesini artırdığı ortaya konmuştur. Vakaların üçte ikisinde ağrının %50'den fazla azaldığı, ancak beş yıllık takipte, ikinci yıldan sonra etkisinin azaldığı bildirilmiştir. Tekrar cerrahi müdahale gerektiren komplikasyon oranının %25 ile %50 arasında olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle spinal kord stimulasyonu diğer tedavilere yanıtın görülmediği uygun endikasyondaki hastalarda uygulanmalıdır (61)

2.2.11.3.5. Dorsal kök ganglion stimülasyonu

Dorsal kök gangliyon stimulasyonu ise dorsal kök gangliyonunun hedeflendiği bir tedavi yöntemidir. Deer ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada, Spinal kord stimülasyonu ile dorsal kök gangliyon stimülasyonu karşılaştırılmış DKG stimulasyonun tedavi başarı oranı daha yüksek bulunmuştur. Ağrı, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum değerlendirmelerinde DKG grubunda daha fazla iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (62).

2.2.11.3.6. Epidural klonidin

Klonidinin epidural enjeksiyon veya infüzyon yoluyla uygulanması, KBAS'taki ağrıyı azaltabilir. Klonidin doza bağlı olarak sedasyon ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada sempatik blokajlara yanıtsız kronik KBAS hastalarında klonidin infüzyonunun, plaseboya göre ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (63).

2.2.11.3.7. Cerrahi sempatektomi

Sempatektomi, açık ya da endoskopik yöntemlerle uygulanabilen, başarı oranı yüksek olmayan, bir takım yan etkilere neden olabilen ve uzun dönemde semptomların tekrar görüldüğü bir tedavi yöntemidir. Sempatik sinir blokajından fayda görmüş ve sempatektomi gelişebilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmiş hastalara yapılmalıdır (63).

2.2.11.4. Araştırılan Diğer Tedavi Yöntemleri

2.2.11.4.1. Hiperbarik oksijen tedavisi

KBAS'ta Hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir randomize kontrollü çalışmada "normal havaya" kıyasla ağrı ve ödemde anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir. 2022 de yayınlanan tanı ve tedavi kılavuzunda bu çalışmaya yer verilmiş ve bu çalışmanın KBAS'ın yüksek oksidatif stresten olumsuz etkilenebileceğini öne süren diğer çalışmalarla çeliştiği bu nedenle bu bulguların tekrarlanması gerektiği vurgulanmıştır (35).

2.2.11.4.2. Akupunktur

Literatürde KBAS'ta akupunkturun etkinliğinin değerlendirildiği iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ilkinde hasta populasyonu sınırlı olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer çalışmada ise inme sonrası KBAS gelişen 96 hastanın tedaviden 40 gün sonra ağrı skorlarında ve etkilenen ekstremitede motor fonksiyonda iyileşme gözlendiği bildirildi. (64, 65).

2.2.11.4. Psikoterapi

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda başarılı bir tedavi sendromun tıbbi, psikolojik ve sosyal yönlerini aynı anda ele alınması ile mümkün olduğu konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Tip 1 KBAS'ın psikolojik faktörler tarafından tetiklenebildiği ve kötüleşebileceği düşünülmektedir. Bu sebeple, bu hastalarda erken dönemde psikolojik değerlendirme ve uygun psikoterapötik yaklaşımın uygulanması büyük önem taşır. Bu psikoterapötik yaklaşımlar; psikolojik danışmanlık, gevşeme terapisi, grup ve aile terapisi, bilişsel davranışsal tedavi, biyofeedback, ağrı ile başa çıkma stratejileri ve stres yönetimini içermektedir (34).

2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS)

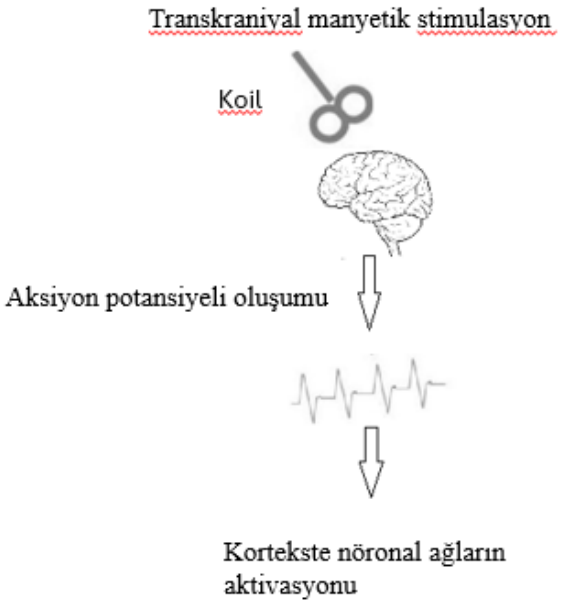
2.3.1. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Tarihçe ve Tanımı

Tarihte ilk kez 1980 yılında Merton ve Morton tarafından kafa derisine yerleştirilen elektrotlar ile elektrik akımı verilerek ilk kortikal uyarımlar gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, transkranial elektrik stimülasyonu (TES) olarak tanımlanmıştır. Ancak skalp ve kemik dokuların elektriksel dirençleri, derin sinir dokularının TES ile etkili bir şekilde uyarılabilmesi için yüksek voltajların kullanılmasını zorunlu kılar. Bu nedenle bu uygulama rahatsız edici ve ağrılı olmasıyla bilinir. 1985 yılında ise Antony Barker ve arkadaşları ilk Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) deneylerini gerçekleştirmişlerdir (66, 67).

Transkraniyal manyetik stimülasyon, kafa derisinde bulunan bir tel bobin aracılığıyla manyetik bir alan yaratarak, motor korteksin uyarılabilirliğini değiştirmeyi hedefleyen, son yıllarda giderek kullanım alanları artmış non invaziv ve güvenli beyin stimülasyon yöntemidir. Artan bilimsel araştırmalar sayesinde TMS günümüzde pek çok alanda tanı ve tedavi amaçlı kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (68).

2.3.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Temel Prensipleri

1831 yılında Michael Faraday tarafından keşfedilen elektromanyetik indüksiyon prensibi, bir bobinden geçirilen elektrik akımının manyetik bir alan oluşturduğunu ve bu alanın da elektrik akımına dönüşebileceğini açıklar. Bu prensip, transkraniyal manyetik stimülasyonun temelini oluşturur (69). Transkraniyal manyetik stimulasyon uygulamalarında, kafa derisine yerleştirilen koilden geçirilen elektrik akımı, koil etrafında dik açılı bir manyetik alan oluşturur. Bu manyetik alan, deri, skalp ve kafatası dokularının elektriksel direncinden etkilenmeden geçer ve elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanarak kortekste elektrik akımı üretir. Oluşan bu akım voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını etkileyerek membran depolarizasyonuna yol açar (70).



Şekil 2.1. TMS'nin etki mekanizması

2.3.3. Koil Tipleri

Transkranial manyetik stimulasyon cihazında bir ana ünite ve bir koil olmak üzere iki temel parça bulunmaktadır. Ana ünite aracılığıyla, uygulanan stimülasyonun frekans ve şiddet gibi özellikleri düzenlenebilir. Koil ise üretilen manyetik akımı hedef dokulara yönlendirerek, stimülasyonun etkili bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar (71). Elektromanyetik alanın gücü koilden uzaklaştıkça azalır; bu nedenle, koilin kortekse olan mesafesini minimumda tutmak için, koil hastanın kafasına paralel bir şekilde doğrudan kafa derisine yerleştirilmelidir (72).

Transkraniyal manyetik stimulasyon uygulamalarında en sık sekiz şekilli koil ve sirküler koil kullanılır (71). İki ayrı sirküler koilin birbirine eklenmesiyle oluşan sekiz şekilli koilde halkaların birleşim yerinde daha güçlü bir manyetik alan yaratarak korteksin ayrıntılı haritalandırması ve daha fokal stimülasyonlara olanak sağlar (71). Bu standart koil tiplerine ek olarak, daha derin dokuları hedeflemek için geliştirilmiş çift koni bobini (cap-like) ve H-coil gibi koil türleri de mevcuttur. Ayrıca araştırmalarda kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış dış görünüşü aktif koile benzeyen sahte (sham) koiller de bulunmaktadır. Bu koiller, uygulandıkları alanda skalp derisini ve çevredeki kas dokusunu uyarır, ancak nöronal yapıları etkileyemez; böylece hastaya gerçek bir manyetik uyarım deneyimi yaşatır (72).



Şekil 2.2. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi Non-invaziv Beyin Stimulasyonu Laboratuvarında yer alan koil çeşitleri; 1) Sirküler koil 2) 8 Şekilli koil (Kelebek Koil) c) Çift koni (Double-cone) koil

2.3.4. TMS'nin Nöromodülasyon Etkileri

Transkraniyal manyetik stimulasyonun nöromodulasyon etkisi, nöroplastisitenin temel yapı taşı olan sinaptik aktivitedeki değişikliklere dayanmaktadır.

Sinaptik aktivitenin artışı uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) olarak, azalması ise uzun süreli depresyon (LTD) olarak tanımlanır. Yüksek frekanslı rTMS, LTP'yi, düşük frekanslı rTMS ise LTD'yi tetikler (66).

Hasarlı sinir dokusunun reorganizasyonu; LTD ve LTP değişimleri, ileti bloğunun kalkması, remiyelinizasyon ve aksonal filizlenme ile gerçekleşmektedir. Transkraniyal manyetik stimulasyonun LTP ve LDP aracılığıyla nöronal plastisiteyi arttırarak reorganizasyona katkı sağladığı düşünülmektedir. Ancak TMS uygulaması, uzun süreli beyin reorganizasyonunu tek başına sağlayamayabilir. Bu nedenle TMS ve konvansiyonel yöntemlerin nöronal plastisiteyi arttırmak amacıyla beraber uygulanmasının faydalı olacağı düşünülmektedir (73, 74).

2.3.5. Motor Uyarılmış Potansiyel ve Motor Eşiğin Belirlenmesi

Transkraniyal manyetik stimulasyon motor kortekse uygun bir yoğunlukta uygulandığında, kontralateral ekstremite kaslarında Motor Uyarılmış Potansiyel

(MUP) kaydedilir. Motor eşik değeri, motor kortekse tek atım TMS uygulandığında hedef kasta MUP ortaya çıkması için gereken en düşük TMS yoğunluğunu ifade etmektedir (75).

İstirahat motor eşik değeri, hedef kastan yapılan kayıtlarda, ardışık olarak uygulanan 10 uyarımın en az yarısında 50 μV'den yüksek amplitüde sahip MUP elde edilen uyarım yoğunluğu olarak tanımlanmıştır (76). Aktif motor eşik ise hedef kasın yapabileceği maksimum kontraksiyonun %10-20'si ile yapılan kasılma esnasında uygulanan ardışık 10 uyarının en az yarısında 200 μV üzeri amplitüdlü MUP elde edilen stimülasyon şiddeti olarak tanımlanmıştır (75-77).

2.3.6. Repetetif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon, kortikal alanda tekrarlayan uyarı serileri kullanarak uygulanan, stimülasyonun frekansına bağlı olarak kortikal uyarılabilirliği aktive veya inhibe eden noninvaziv bir beyin stimülasyon yöntemidir (78). Düşük frekanslı (≤1 Hz) rTMS uygulamaları beyinde inhibisyona yol açarken, yüksek frekanslı (>1 Hz) rTMS uygulamaları ise beyinde fasilitasyona neden olmaktadır (74, 78). rTMS'nin kortikal nöromodulasyon üzerindeki etki mekanizması net değildir. LTP ve LDP mekanizmaları üzerinden etki ettiği düşünülmektedir (77).

2.3.7. Teta Burst Stimülasyon

Teta burst stimülasyon (TBS), belirli bir düzenle gerçekleştirilen uyarı dizilerinden oluşan özel bir rTMS yöntemidir. Bu yöntem, hayvan modellerinde sinaptik plastisitenin tetiklenmesi amacıyla tetanik stimulusun taklit edilmesiyle kortikal aktivitede modülasyon sağlamak üzere geliştirilmiştir. Teta burst stimülasyon, her 200 milisaniyede bir tekrarlanan 50 Hz frekansında 3 burst stimulasyondan oluşmaktadır. Teta burst stimülasyonun çeşitli uygulama paternleri, eksitabilite üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Aralıklı TBS (iTBS), her 10 saniyede bir 2 saniyelik diziler halinde uygulanmaktadır. Aralıklı TBS, motor kortekste kortikal uyarılabilirliği arttırarak etki gösterir. Devamlı TBS (cTBS) ise 40 saniye boyunca sürekli olarak uygulanan 600 atımdan oluşmakta ve kortikal uyarılabilirliğe inhibitör

etki göstermektedir (79). Teta burst stimülasyon uygulamaları, rTMS'ye göre daha düşük stimülasyon yoğunluğuyla daha kısa sürede uygulanabilmektedir (78, 79).

2.3.8. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonda Güvenlik

Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon, uygun hasta seçimi ve doğru teknikle uygulandığında, içerdiği riskler en aza indirilebilmektedir. Uyarım bölgesinde metalik implantların (örneğin, kohlear implant, ilaç pompası) bulunan kişiler bu implantların ısınma, yerinden oynama veya zarar görme olasılığı nedeniyle bu uygulamaya kesinlikle dahil edilmemelidirler. Nöbetlerin tetiklenmesi, TMS uygulaması sırasında implantı olmayan kişilerdeki en ciddi yan etki ve en önemli risklerden biridir. Nöbet riski, nöbet hikayesi bulunan, kafa travması geçirmiş ya da nöbet eşiğini düşüren ilaçlar kullanan bireylerde artmaktadır; bu yüzden uygun hasta seçimi aşamasında bu faktörlerin sorgulanması önemlidir. TMS uygulamasının en sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır (80). Baş ağrılarının pek çoğu hafif şiddette olup basit tıbbi müdahalelerle düzelmektedir. Diğer bildirilen yan etkiler arasında boyun ağrısı, baş dönmesi, kas ağrıları, yorgunluk, kulak çınlaması ve bulantı bulunmaktadır. Uygulama esnasında koilden yayılan yüksek sese maruziyeti en aza indirmek ve olası işitme kayıplarının önüne geçmek için uygulama esnasında kulak tıkacı kullanılmalıdır (81).

2.3.9 Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunda TMS Uygulamaları

İlk kez Tsubokawa ve ark. kronik nöropatik ağrı tedavisinde motor korteks stimülasyonunu kullanmasından bu yana, kronik ağrı tedavisinde kortikal uyarılabilirliği modüle edebilen tekniklere artan bir ilgi gösterilmektedir (7, 82). Özellikle yüksek frekanslı rTMS gibi invaziv olmayan teknikler, nöropatik ağrıyı tedavi etmek için farklı kortikal bölgelere, özellikle de presantral girusa uygulanmıştır. Bugüne kadar literatürde yüksek frekanslı rTMS'nin nöropatik ağrı üzerindeki olumlu etkisini gösteren çok sayıda çift kör plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır (83, 84). Ancak kompleks bölgesel ağrı sendromu üzerine odaklanılan az sayıda çalışma bulunması ve bu çalışmaların da küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlı olması nedeniyle, rTMS'nin KBAS üzerindeki etkisi net olarak açıklanamamıştır. 2020 yılında yayımlanan bir meta-analizde, rTMS'nin KBAS'a bağlı ağrıyı azaltmadaki

etkisi incelenmiş olup tedavi seanslarının bitiminde yapılan değerlendirmelerde ağrıda belirgin azalma tespit edilmezken, bir hafta sonra yapılan değerlendirmelerde ağrının anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu metaanalize yalnızca üç çalışmanın dahil edilmesi nedeniyle, rTMS'nin KBAS ile ilişkili ağrının yönetimindeki etkisini belirlemek ve açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca nöbet riski artmış hastalarda yan etkiler açısından dikkatli izlem yapılması önerilmiştir (9, 85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma randomize, çift kör, taklit kontrollü prospektif bir çalışmadır. Araştırmaya Şubat 2023-Eylül 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'nde inme tanısıyla yatmakta olan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 hasta dahil edildi.

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Etik Kurulu'nun 18.01.2023 gün ve E2-23-3107 numaralı onayı (Ek-1) ve e T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 28.07.2023 gün ve E-61749811-000-2509095 numaralı onayı (Ek-2) ile araştırmaya başlandı. Ayrıa bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (SBÜ-BAP) kapsamında kabul edilmiş ve desteklenmiştir. Tüm hastalar çalışmaya katılmadan önce ayrıntılı olarak tedavi hakkında bilgilendirilerek yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı (Ek-3). Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. İlk kez geçirilmiş iskemik inme
2. İnme olayının üzerinden en az 1 ay geçmiş olan subakut ve kronik dönem hastalar
3. 18-80 yaş aralığında olması
4. Belirgin kognitif bozukluk olmaması (MMSE ≥ 21 puan)
5. Modifiye Budapeşte Kriterleri'ne göre KBAS Tip 1 tanısı almış olması
6. Brunnstrom üst ekstremite evresi 2-5 olması
7. Hastanın kendinin veya vasisinin çalışmaya katılmaya razı olduğunu gösteren aydınlatılmış onam formunu imzalayıp gönüllü olması

3.2. ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Epilepsi, geçirilmiş nöbet öyküsü olması
2. Stimülasyonun uygulanacağı bölge ve servikal alanda metalik implant materyali bulunması (kohlear implant, beyin pili, ilaç pompası vb.)
3. Kardiyak pacemaker varlığı

4. Genel durum bozukluğu veya eşlik eden başka bir nörolojik hastalık varlığı
5. Afazi varlığı
6. Gebelik varlığı
7. 18 yaşından küçük veya 80 yaşından büyük olmak
8. İhmal varlığı
9. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresanlar ve gabapentin, pregabalin gibi antiepileptik ilaçları kullanıyor olması
10. Modifiye Ashworth Skalası'na (MAS) göre üst ekstremitede MAS 3-4 spastisitesinin olması
11. Görme bozukluğunun olması

3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya katılan hastaların ilk değerlendirmelerinde; yaş, cinsiyet, medeni durum gibi demografik özellikleri, inme başlangıcından bu zamana kadar geçen süre, etkilenen vücut yarımı, ek sistemik hastalıkları ve düzenli kullandığı ilaçlar sorgulanmış ve bilgiler hasta takip formuna kaydedilmiştir. (Ek-4). Hastaların kognitif durumları ilk değerlendirmede Mini Mental Durum Değerlendirme Testi ile değerlendirildi. Hastalar tedavi öncesinde, tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 4 hafta sonra olmak üzere toplamda 3 defa değerlendirmeye alındı. Hastaların ağrı şiddetinin düzeyi Vizuel Analog Skala (VAS), üst ekstremite ve el motor iyileşme düzeyi Brunnstrom Evrelemesi ve Fugl-Meyer Motor Değerlendirme Ölçeği (FMDÖ), yaşam kalitesi ise İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (İÖYKÖ) ile değerlendirildi.

3.3.1. Mini Mental Durum Testi

Bu test, zihinsel işlevleri değerlendirmek için kullanılan bir araçtır ve bilişsel performansın çeşitli alanlarını ölçer. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve dil gibi beş temel alana odaklanan 11 soruyu içerir. Değerlendirme, 30 puan üzerinden yapılır ve 24 puan veya daha yüksek bir skor, normal bilişsel işlev düzeyini gösterir (Ek-5). Türkçeye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Güngen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (86).

3.3.2. Vizuel Analog Skala (VAS)

Bu ölçek 10 cm uzunluğunda düz bir çizgi şeklinde tasarlanmış olup; 0 ağrı yok anlamına gelirken; 10, kişinin hayatta tecrübe ettiği en şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Hastadan kendi durumuna uygun olan bölgeyi işaretlemesi istenir (Ek-6). İşaretlenen noktanın, 0 noktasına olan mesafesi hastanın ağrı düzeyini düzeyini belirlemektedir (87).

3.3.3. Brunnstrom Hemipleji İyileşme Evrelemesi

Hastaların üst ekstremite ve el motor iyileşme evresi, Brunnstrom tarafından tanımlanan ve hareket paternlerinin değerlendirildiği nörofizyolojik iyileşme evreleri ile değerlendirildi (Tablo 3.1) (Ek-7) (88).

Tablo 3.1. Brunnstrom evrelemesi (88)

Evre	**Özellikler**
Evre 1	Kaslar flasktır, aktif hareket yoktur.
Evre 2	Spastisite başlar. Zayıf fleksör ve ekstansör sinerjiler başlar.
Evre 3	Spastisite belirgindir. Sinerjiler ve bazı komponentleri istemli olarak yapılabilir.
Evre 4	Spastisite azalmaya başlar. Sinerjiler dışı izole kas hareketleri başlar.
Evre 5	Spastisite azalmaya devam eder. Çoğu kas hareketi sinerjiler dışında yapılabilir.
Evre 6	İzole hareketler normale yakın koordine edilebilir.

3.3.4. Fugl-Meyer Üst Ekstremite Motor Değerlendirme Ölçeği

Hastaların üst ekstremite motor fonksiyonları, inme sonrası sensörimotor iyileşme düzeyini Brunnstrom motor iyileşme basamaklarına göre değerlendirmek üzere geliştirilmiş olan Fugl-Meyer Skalası ile değerlendirildi (89). Değerlendirme sırasında bu skalada üst ekstremiteyi ilgilendiren kol (omuz-dirsek-ön kol), el bileği, el ve koordinasyon-hız parametreleri kullanıldı. Her madde performansa göre 0 ile 2 arasında puanlanmaktadır. Aktivite yapılamıyorsa 0, kısmen yapılabiliyorsa 1, tamamen normal yapılabiliyorsa 2 puan verilir. Kol (omuz-dirsek-ön kol) için en yüksek puan 36, el bileği için 10, el için ise 14'tür. Koordinasyon ve hız değerlendirmesinde, parmak-burun testi ile tremor, dismetri ve hız gözlemlenerek

maksimum 6 puan alınabilir. Fugl-Meyer Skalası'na göre üst ekstremite motor fonksiyonunda en yüksek puan 66'dır (Ek-8) (90).

3.3.5. İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği

Hastaların yaşam kalitesi İnmeye özgü yaşam kalitesi ölçeği (İÖYKÖ) ile değerlendirildi. 2009 yılında Hakverdioğlu-Yönt tarafından Türkçe uyarlaması yapılmış olan İÖYKÖ; enerji, aile rolleri, lisan, mobilite, ruh hali, kişilik, öz bakım, sosyal roller, düşünme, üst ekstremite fonksiyonu, görme ve iş üretkenlik olmak üzere 12 alt bölümden ve toplam 49 sorunun 1'den 5'e kadar değişen Likert tipi puanlama ile derecelendirildiği bir ölçektir (91) (Ek-9).

3.4. TEDAVİ PROTOKOLÜ

Bu araştırma randomize, çift kör, taklit stimülasyon kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışmaya Tip 1 KBAS'ı olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 41 inme hastası dahil edilmiş olup, bu hastalar konvansiyonel rehabilitasyon programı ile kombine aktif rTMS, konvansiyonel rehabilitasyon programı ile kombine taklit rTMS ve yalnızca konvansiyonel rehabilitasyon programına dahil olan kontrol grubu grubu olarak bilgisayar temelli hazırlanmış randomizasyon şemasına göre üç gruba ayrıldı. İki grup hastaya doktor tarafından toplam 10 gün boyunca (pazartesiden cumaya) aktif rTMS veya taklit rTMS uygulandı. Bununla beraber tüm hastalara 10 gün boyunca üst ekstremitelerine yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, nörofizyolojik egzersizler, mobilizasyon ve günlük yaşam aktivitelerine yönelik egzersizlerin yanında ağrı ve ödem kontrolünü sağlamak amacıyla 10 seans kesikli US, TENS ve kontrast banyodan oluşan konvansiyonel rehabilitasyon programı uygulandı.

Kontrast banyo, hemiplejik üst ekstremiteye ardışık olarak 4 dakika 38-44°C sıcak su, 1 dakika 10-18°C soğuk suya daldırma şeklinde günde bir defa toplam 30 dk olacak şekilde uygulanmıştır. El ve el bilek çevresine 1 MHz frekansında ve 1,5 watt/cm^2 yoğunluğunda pulse paterni 1:1 (2 msn atım, 2 msn dinlenme) olacak şekilde 5 dk boyunca kesikli US ve 100 Hz frekans ve 40 mikrosaniye akım süresiyle 20 dakika boyunca konvansiyonel TENS uygulanmıştır. Transkutanöz elektriksel sinir

stimülasyonu akım şiddeti ise kas kontraksiyonunu tetiklemeden hafif bir uyuşma ve karıncalanma hissi sağlayacak şekilde ayarlandı (90).

Repetetif TMS için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi Non-İnvaziv Beyin Stimülasyonu (NIBS) Laboratuvarı bünyesinde bulunan Magstim Rapid2 Magnetic Stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) cihazına bağlı 8-şeklinde (kelebek) 70- mm koil kullanıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi NIBS Laboratuvarında bulunan TMS cihazı

Aktif rTMS grubundaki hastalara uygulanacak rTMS stimülasyon şiddeti, sağlam hemisfer M1 alanı uyarılarak kontralateral abduktör pollicis brevis kasından elde edilen istirahat MUP eşik değerinin %80'i olacak şekilde ayarlandı. Motor ünite potansiyeli eşik değeri, ardı sıra verilen 10 uyarının en az yarısında >50µV üstü amplitüd elde edilen stimülasyon şiddeti olarak tanımlanmıştır.

M1 alanı Uluslararası 10/20 Elektroensefalogram Sistemi aracılığıyla belirlendi. Aktif rTMS grubundaki hastalara doktor tarafından, 2 hafta boyunca toplam 10 gün M1 alanı hedef alınarak öncelikle istirahat motor eşik değerin %70'i ile 200

milisaniyede bir tekrar edilen 50 Hz'lik 3 adet burst stimülasyondan oluşan ve toplam 600 atımdan oluşan iTBS uygulandı. Hemen ardından istirahat motor eşik değerinin %80'i ile toplam 2000 atımdan oluşan 10 Hz'lik yüksek frekanslı rTMS uygulandı (84). Taklit rTMS grubunda bulunan hastalara ise aktif koille birebir aynı görünümde olan taklit koil ile 10 gün boyunca 30 dakika süren benzer seanslar uygulandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

3.5.1. Örneklem Büyüklüğü Analizi

Özen ve arkadaşları tarafından yapılan ve amacı; subakut ve kronik inme hastalarında bilgisayar oyunu destekli göreve özgü egzersizlerin hemiplejik kol ve el fonksiyonu, bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini konvansiyonel rehabilitasyon programına kıyasla belirlemek olan randomize kontrollü çalışma baz alınarak; tedavi sonrası Brunnstrom evreleri ölçek puanları üzerinden hesaplanan etki büyüklüğü (Effect size d=0.60) hesaplanmıştır (92). Bu etki büyüklüğü değerinde alfa hata (p değeri) 0.05 ve 1-beta hata (power) değerinin ise 0.90 olduğu varsayılarak, yokluk hipotezinin test edilmesi için üç grup üzerinden planlanan çalışmada en az 30 (grup başına 10) kişinin yeterli olacağı saptanmıştır. Analizler için G*Power İstatistik Programı version 3.1.9.4 (Universität Düsseldorf, Germany) kullanılmıştır (93).

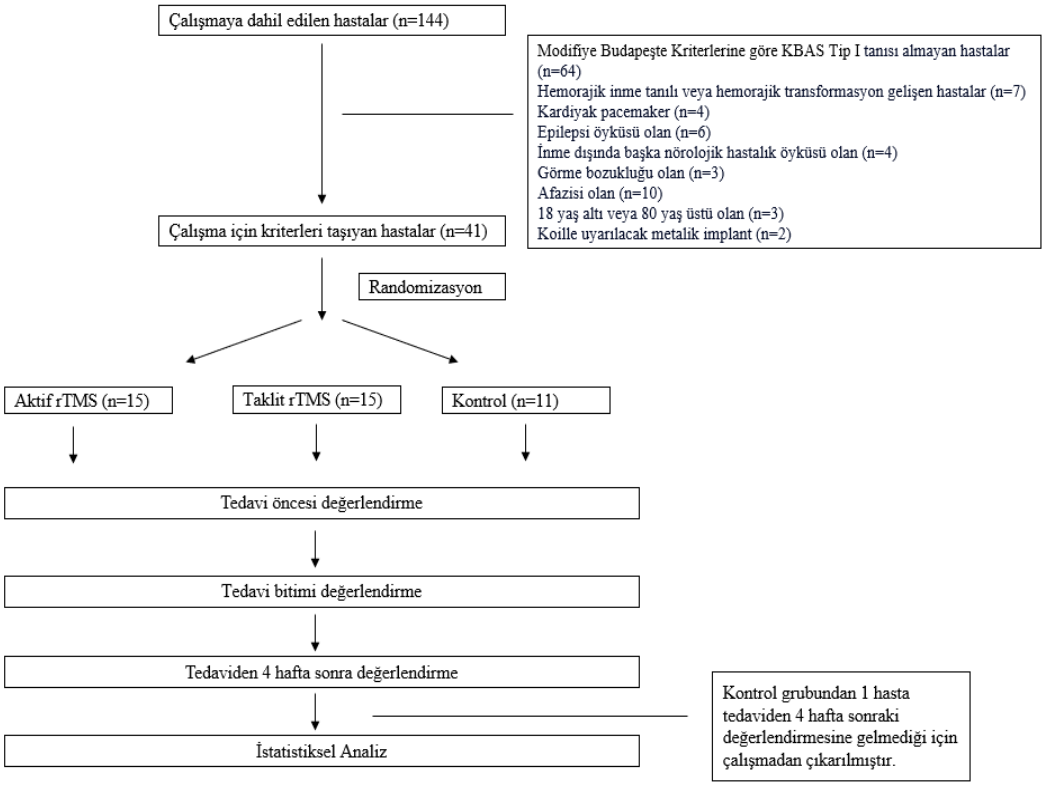
3.5.2. İstatistik Analiz

Veri analizinde SPSS 26.0 istatistik paket programı kullanıldı. Hastaların grupları ile kategorik demografik değişkenler arasındaki ilişkide ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Parametrik olmayan bu yöntem iki kategorik değişkenlerinin frekans dağılımlarını karşılaştırır. Ölçümlerin karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Çünkü üç grupta veri sayısı yeterli sayıda (N>30) değildir. Buna göre gruplar arasında tedavi öncesi, sonrası ve tedaviden 4 hafta sonraki her bir ölçümün karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analiz yöntemi kullanılmış olup, anlamlı çıkan farklılık ise ikili olarak Mann-Whitney U analiz yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Ancak grup içinde ya da her bir grupta hastaların tedavi öncesi, sonrası ve tedaviden 4 hafta sonraki ölçümleri ise Friedman analiz yöntemi ile karşılaştırılmış ve anlamlı çıkan farklılık ise ikili olarak Wilcoxon sıralı işaretler testi

yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ile tedaviden 4 hafta sonraki ölçümleri için değişim miktarları elde edilmiş ve gruplar arasında yine Kruskal Wallis analiz yöntemi kullanılmış olup, anlamlı çıkan farklılık ise ikili olarak Mann-Whitney U analiz yöntemi ile karşılaştırılmıştır (94). Aksi belirtilmedikçe $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farkın kaynağı için yapılan tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılarak $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesinde inme tanısı ile yatan 144 hasta çalışmaya dahil edilmek amacıyla değerlendirilmiştir. Hastaların 103'ü çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın çift kör tasarımını sağlamak amacıyla, hastaları değerlendiren kişi ile randomizasyon ve TMS uygulamasını gerçekleştiren kişi farklı kişiler olarak belirlenmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 hasta bilgisayar temelli randomizasyon şemasına göre 15 hasta aktif rTMS, 15 hasta taklit rTMS, 11 hasta kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Aktif rTMS ve taklit rTMS grubundaki hastalar tüm kontrolleri tamamlayıp çalışmayı bitirmesine rağmen kontrol grubundaki hastalardan biri tedavi bitimi sonrası 4. hafta kontrolüne gelmemiş ve kendisine ulaşılamamıştır. Hastaların araştırma boyunca akış şeması Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Araştırma akış şeması

Aktif rTMS ve taklit rTMS gruplarında 15'er hasta, kontrol grubunda ise 10 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Aktif gruptaki hastaların 7'si kadın (%46,7), 8'i erkek (%53.3) iken taklit grubundaki hastaların 6'sı kadın (%40.0), 9'u erkektir (%60.0). Kontrol grubundaki hastaların ise 5'i kadın (%50.0), 5'i (%50) erkektir. Aktif gruptaki hastaların 12'si evli (%80.0), 3'ü bekar (%20), taklit grubundaki hastaların 14'ü evli (%93,3), 1'i bekardır (%6,7). Kontrol grubundaki hastaların ise 10'u evlidir (%100.0). Bekar katılımcı bulunmamaktadır.

Aktif gruptaki hastaların yaşları 42-75 yıl arasında olup ortalaması 65,33±10,31 yıl, taklit grubunda hastaların yaşları 40-72 yıl arasında olup ortalaması 56,87±10,45 yıl olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastaların yaşları 50-75 yıl arasında olup ortalaması 63,2±9,18 yıl olarak elde edilmiştir. Hastaların gruplarına göre yaşlar Kruskal Wallis analiz yöntemi ile karşılaştırılmış ve istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Farkın kaynağı ikili olarak Mann-Whitney U analiz yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Buna göre aktif ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması taklit grubundaki hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	**Grup**	**Aktif rTMS**	**Taklit rTMS**	**Kontrol grubu**	p
		n(%)	**n(%)**	**n(%)**	
Cinsiyet*	Kadın	7(46,7)	6(40)	5(50)	0,874
	Erkek	8(53,3)	9(60)	5(50)	
Medeni durum*	Evli	12(80)	14(93,3)	10(100)	0,227
	Bekar	3(20)	1(6,7)	0(0)	
Yaş**	Ort±ss	65,33±10,31	56,87±10,45	63,2±9,18	**0,033**
	Medyan (Min-Maks)	72(42-75)	53(40-72)	0(50-75)	

n: hasta sayısı, *Ki-kare testi. **Kruskal Wallis testi
$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Aktif grupta 7 hastanın sağ vücut yarımı (%46,7), 8 hastanın sol vücut yarımı (%53,3), taklit grubunda 6 hastanın sağ vücut yarımı (%40.0), 9 hastanın sol vücut yarımı (%60.0) etkilenmiştir. Kontrol grubunda ise 3 hastanın sağ vücut yarımı (%30.0), 7 hastanın sol vücut yarımı etkilenmiştir (%70.0).

Araştırmaya dahil edilen hastalar hastalık süresi açısından incelendiğinde; Aktif grupta 4 hastada 1-3 ay (%26,7), 2 hastada 3-6 ay (%13,3), 3 hastada 6-9 ay (%20) ve 6 hastada 9-12 ay (%40); taklit grubunda ise 3 hastada 1-3 ay (%20), 5 hastada 3-6 ay (%33,3), 4 hastada 6-9 ay (%26,7) ve 3 hastada 9-12 ay (%20) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki hastaların olay süresine göre dağılımları 1 hastada 3-6 ay (%10), 5 hastada 6-9 ay (%50) ve 4 hastada ise 9-12 ay (%40) olarak belirlenmiştir. Hastaların grupları ile demografik kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analiz yöntemi ile incelenmiştir. Buna göre hastaların grupları ile cinsiyet, medeni durum, düzenli kullanılan ilaç, ek hastalıklar, hemiplejik taraf ve olay süresine ilişkin oranlar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplara göre hastalık süresi ve etkilenen vücut tarafı dağılımı

Değişken	**Grup**	**Aktif rTMS**	**Taklit rTMS**	**Kontrol**	p
		n(%)	**n(%)**	**n(%)**	
Etkilenen vücut yarımı*	Sağ	7(46,7)	6(40)	3(30)	0,707
	Sol	8(53,3)	9(60)	7(70)	
Hastalık süresi*	1-3 ay	4(26,7)	3(20)	0(0)	0,258
	3-6 ay	2(13,3)	5(33,3)	1(10)	
	6-9 ay	3(20)	4(26,7)	5(50)	
	9-12 ay	6(40)	3(20)	4(40)	

n: hasta sayısı,*Ki-kare testi
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastalar eşlik eden komorbiditeler açısından incelendiğinde; Aktif grupta 12 hastada (%80.0) hipertansiyon, 3 hastada koroner arter hastalığı (%20.0), 12 hastada diabetes mellitus (%80.0) varken, taklit grubunda ise 13 hastada hipertansiyon (%86,7), 3 hastada koroner arter hastalığı (%20.0), 9 hastada diabetes mellitus (%60) vardır. Kontrol grubunda ise 6 hastada hipertansiyon (%60.0), 2 hastada koroner arter hastalığı (%20.0), 4 hastada diabetes mellitus (%40.0) vardır. Aktif grupta 9 hastada (%81.8), taklit grupta 6 hastada (%75) ve kontrol grubunda 2 hastada (%66.7) iki komorbidite eşlik ettiği saptanmıştır. Aktif grupta 2 hastada (%18.2), taklit grupta 2 hastada (%25) ve kontrol grubunda 1 hastada (%33.3) üç komorbidite eşlik ettiği saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplara göre eşlik eden komorbiditelerin dağılımı

Değişken	Grup	Aktif rTMS	Taklit rTMS	Kontrol	p
		n(%)	n(%)	n(%)	
Hipertansiyon	Var	12(80)	13(86,7)	6(60)	0,282
	Yok	3(20)	2(13,3)	4(40)	
Koroner arter hastalığı	Var	3(20)	3(20)	2(20)	1
	Yok	12(80)	12(80)	8(80)	
Diabetes mellitus	Var	12(80)	9(60)	4(40)	0,125
	Yok	3(20)	6(40)	6(60)	
2 ve daha fazla ek sistemik hastalık	2 ek sistemik hastalık	9(81,8)	6(75)	2(66,7)	0,842
	3 ek sistemik hastalık	2(18,2)	2(25)	1(33,3)	

n: hasta sayısı,*Ki-kare testi
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar Arasında Tedavi Öncesi, Tedavi Bitimi ve Tedaviden 4 Hafta Sonrası Ölçümlerin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri 5-10 arasında olup ortalaması 7,2±2,04 olarak, taklit gruptaki hastaların ise VAS ölçüm değerleri 5-10 arasında olup ortalaması 6,73±1,71 olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri ise 5-10 arasında olup ortalaması 8,3±1,34 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi 2-5 arasında olup median değeri 2 olarak taklit gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi 2-5 arasında olup median değeri 3 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi ise 2-4 arasında olup median değeri 2 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi 2-5 arasında olup median değeri 2 olarak taklit gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi 2-5 arasında olup median değeri 2 olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi ise 2-6 arasında olup median değeri 2 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 3-52 arasında olup ortalaması 20±18,3 olarak, taklit grupta ise Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 5-46 arasında olup ortalaması 17,07±13,6

olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi ise 6-44 arasında olup ortalaması 13,7±13,35 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer el bilek değerlendirmesi 0-8 arasında olup ortalaması 1,6±2,47 olarak, taklit grupta ise Fugl-Meyer el bilek değerlendirmesi 0-9 arasında olup ortalaması 1,6±2,47 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer el bilek değerlendirmesi ise 0-5 arasında olup ortalaması 1,1±1,85 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer el değerlendirmesi 0-14 arasında olup ortalaması 6,07±5,93 olarak, taklit grupta ise Fugl-Meyer el değerlendirmesi 1-14 arasında olup ortalaması 3,27±3,52 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 0-14 arasında olup ortalaması 2,6±4,12 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi aktif gruptaki hastaların İÖYKÖ değerleri 74-158 arasında olup ortalaması 120±23,12 olarak, taklit grupta ise 64-160 arasında olup ortalaması 108,27±28,72 olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi kontrol gruptaki hastaların İÖYKÖ değerleri ise 78-174 arasında olup ortalaması 106,3±30,38 olarak saptanmıştır.

Aktif, taklit ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesindeki VAS, Brunnstrom-Üst ekstremite, Brunnstrom-El, Fugl-Meyer üst ekstremite total, Fugl-Meyer El bilek, Fugl-Meyer El ve İÖYKÖ değerlendirme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>.05).

Tablo 4.4. Aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi (T0) ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktif rTMS Ort±ss Med.(Min-Maks)	Taklit rTMS Ort±ss Med.(Min-Maks)	Kontrol Ort±ss Med.(Min-Maks)	p
VAS	7,2±2,04 7(5-10)	6,73±1,71 6(5-10)	8,3±1,34 8,5(5-10)	0,133
BR Üst ekstremite	2(2-5)	3(2-5)	2(2-4)	0,586

BR El	2(2-5)	2(2-5)	2(2-6)	0,425
Fugl Meyer Total	20±18,3 10(3-52)	17,07±13,6 9(5-46)	13,7±13,35 7(6-44)	0,790
Fugl Meyer El Bilek	1,6±2,47 0(0-8)	1,6±2,47 1(0-9)	1,1±1,85 0(0-5)	0,780
Fugl Meyer El	6,07±5,93 2(0-14)	3,27±3,52 2(1-14)	2,6±4,12 1,5(0-14)	0,275
İÖYKÖ	120±23,12 124(74-158)	108,27±28,72 108(64-160)	106,3±30,38 97(78-174)	0,285

**** Kruskal Wallis testi***
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri 1-9 arasında olup ortalaması 4,53±1,77 olarak, taklit gruptaki hastaların ise VAS ölçüm değerleri 0-10 arasında olup ortalaması 6,87±2,26 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası kontrol grubundaki hastaların VAS ölçüm değerleri ise 5-10 arasında olup ortalaması 8±1,49 olarak saptanmıştır. Aktif, taklit ve kontrol grubundaki hastaların tedavi bitimi VAS ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık anlamlı farklılık saptanmıştır (p<.05). Mann-Whitney U analizi sonucuna göre, kontrol grubunda tedavi bitimindeki VAS ölçüm ortalaması, diğer gruptakilerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, taklit grubundaki hastaların tedavi bitimindeki VAS ölçüm ortalaması, aktif gruptaki hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur..

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi 2-5 arasında olup medyan değeri 2 olarak, taklit gruptaki hastaların ise Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi 2-5 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası kontrol gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi ise 2-4 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi 2-6 arasında olup medyan değeri 2 olarak, taklit gruptaki hastaların ise Brunnstrom-El evrelemesi 2-5 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır. Tedavi bitimi kontrol gruptaki

hastaların Brunnstrom-El evrelemesi ise 2-6 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 3-60 arasında olup ortalaması 22,33±19,47 olarak, taklit gruptaki hastaların ise Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 5-46 arasında olup ortalaması 17,67±13,55 olarak saptanmıştır. Tedavi bitimi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 5-47 arasında olup ortalaması 13,5±14,24 olarak saptanmıştır.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi 0-9 arasında olup ortalaması 1,8±2,91 olarak, taklit gruptaki hastaların ise Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi 0-9 arasında olup ortalaması 1,47±2,38 olarak saptanmıştır. Tedavi bitimi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi 0-5 arasında olup ortalaması 1,1±1,85 olarak saptanmıştır.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 0-14 arasında olup ortalaması 6,53±6 olara, taklit gruptaki hastaların ise Fugl-Meyer El değerlendirmesi 1-14 arasında olup ortalaması 3,33±3,56 olarak saptanmıştır. Tedavi bitimi kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 0-14 arasında olup ortalaması 2,6±4,12 olarak saptanmıştır.

Tedavi bitimi aktif gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi 70-162 arasında olup ortalaması 115,6±24,11 olarak, taklit gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi 61-160 arasında olup ortalaması 111,6±34,28 olarak saptanmıştır. Tedavi bitimi kontrol gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi 77-160 arasında olup ortalaması 110,3±32,64 olarak saptanmıştır.

Aktif, taklit ve kontrol grubundaki hastaların tedavi bitiminde Brunnstrom-Üst ekstremite, Brunnstrom-El, Fugl-Meyer üst ekstremite total, Fugl-Meyer el bilek, Fugl-Meyer el ve İÖYKÖ değerlendirme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aktif rTMS, taklit rTMSve kontrol grubundaki hastaların tedavi bitimi (T1) ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktif rTMS[1]	Taklit rTMS[2]	Kontrol[3]	p	Fark
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss		
	Med.(Min-Maks)	Med.(Min-Maks)	Med.(Min-Maks)		
VAS	4,53±1,77	6,87±2,26	8±1,49	**,000***	3>2>1**
	5(1-9)	7(0-10)	8,5(5-10)		
BR-Üst ekstremite	2(2-5)	2(2-5)	2(2-4)	0,678*	
BR-El	2(2-6)	2(2-5)	2(2-6)	0,369*	
Fugl-Meyer Total	22,33±19,47	17,67±13,55	13,5±14,24	0,582*	
	18(3-60)	10(5-46)	7(5-47)		
Fugl-Meyer El Bilek	1,8±2,91	1,47±2,38	1,1±1,85	0,845*	
	0(0-9)	0,1(0-9)	0(0-5)		
Fugl-Meyer El	6,53±6	3,33±3,56	2,6±4,12	0,341*	
	6(0-14)	2(1-14)	1,5(0-14)		
İÖYKÖ	115,6±24,11	111,6±34,28	110,3±32,64	0,758*	
	116(70-162)	106(61-160)	98,5(77-160)		

**** Kruskal Wallis testi ** Mann Whitney U***
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri 0-7 arasında olup ortalaması 3,93±2,4 olarak, taklit gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri ise 0-9 arasında olup ortalaması 5,2±3,05 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonra kontrol gruptaki hastaların VAS ölçüm değerleri ise 0-9 arasında olup ortalaması 6,3±2,87 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi 2-6 arasında olup medyan değeri 3 olarak, taklit gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi ise 2-5 arasında olup medyan değeri 3 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi ise 2-4 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi 2-6 arasında olup medyan değeri 3 olarak, taklit gruptaki hastaların Brunnstrom-El

evrelemesi ise 2-5 arasında olup medyan değeri 3 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların Brunnstrom-El evrelemesi 2-6 arasında olup medyan değeri 2 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 2-62 arasında olup ortalaması 24,47±19,39 olarak, taklit gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi ise 5-49 arasında olup ortalaması 20,6±15,84 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer üst ekstremite total değerlendirmesi 4-44 arasında olup ortalaması 12,3±13,22 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi 0-10 arasında olup ortalaması 2,13±3,02 olarak, taklit gruptaki hastaların Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi ise 0-8 arasında olup ortalaması 1,87±2,56 olarak belirlenmiştir. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer El Bilek değerlendirmesi 0-4 arasında olup ortalaması 0,8±1,48 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 0-14 arasında olup ortalaması 6,67±5,89 olarak, taklit gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 1-14 arasında olup ortalaması 4,13±4,17 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların Fugl-Meyer El değerlendirmesi 0-12 arasında olup ortalaması 2,1±3,6 olarak saptanmıştır.

Tedaviden 4 hafta sonrası aktif gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi 81-213 arasında olup ortalaması 128,53±38,45 olarak, taklit gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi ise 53-168 arasında olup ortalaması 117,73±39,98 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonrası kontrol gruptaki hastaların İÖYKÖ değerlendirmesi 65-167 arasında olup ortalaması 104,2±29,3 olarak saptanmıştır.

Aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedaviden 4 hafta sonraki değerlendirmelerinde VAS, Brunnstrom-Üst ekstremite, Brunnstrom-El, Fugl-Meyer üst ekstremite total, Fugl-Meyer el bilek, Fugl-Meyer el ve İÖYKÖ

değerlendirme puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedaviden 4 hafta sonrası (T2) ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktif rTMS Ort±ss Med.(Min-Maks)	Taklit rTMS Ort±ss Med.(Min-Maks)	Kontrol Ort±ss Med.(Min-Maks)	p
VAS	3,93±2,4 5(0-7)	5,2±3,05 5(0-9)	6,3±2,87 7(0-9)	0,085
BR-Üst ekstremite	3(2-6)	3(2-5)	2(2-4)	0,206
BR-El	3(2-6)	2(2-5)	2(2-6)	0,304
Fugl-Meyer Total	24,47±19,39 18(2-62)	20,6±15,84 12(5-49)	12,3±13,22 7(4-44)	0,131
Fugl-Meyer El Bilek	2,13±3,02 1(0-10)	1,87±2,56 1(0-8)	0,8±1,48 0(0-4)	0,354
Fugl-Meyer El	6,67±5,89 5(0-14)	4,13±4,17 2(1-14)	2,1±3,6 1,5(0-12)	0,063
İÖYKÖ	128,53±38,45 121(81-213)	117,73±39,98 124(53-168)	104,2±29,3 100(65-167)	0,315

**** Kruskal Wallis testi, p<0.05 istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.***
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Aktif gruptaki hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki Brunnstrom-El, Fugl-Meyer total, Fugl-Meyer el bilek, Fugl-Meyer el ve İÖYKÖ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>.05).

Aktif gruptaki hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS ve Brunnstrom- Üst ekstremite evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). İkili grup karşılaştırmaları için yapılan Wilcoxon sıralı işaretler testi sonucuna göre için tedavi öncesi ile tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Aktif gruptaki hastaların tedavi öncesi VAS ölçüm ortalamaları tedavi sonrası ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS ölçüm ortalamalarından daha yüksek bulundu. Ancak bu gruptaki hastalar için tedavi sonrası ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Aktif gruptaki hastaların tedaviden 4

hafta sonrası ile tedavi öncesi ve tedavi bitimi Brunnstrom-Üst ekstremite evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<.05). Aktif gruptaki hastaların tedaviden 4 hafta sonraki Brunnstrom-Üst ekstremite evreleri tedavi öncesi ve tedavi bitimine göre daha yüksektir. Ancak bu gruptaki hastalar için tedavi öncesi ve bitimi Brunnstrom-Üst ekstremite evreleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p>.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Aktif rTMS Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişken	[1]T0	[2]T1	[3]T2	p	Fark
	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)		
VAS	7,2±2,04 7(5-10)	4,53±1,77 5(1-9)	3,93±2,4 5(0-7)	**0,001***	T0>T1,T2**
BR-Üst ekstremite	2(2-5)	2(2-5)	3(2-6)	**0,002***	T2>T0,T1**
BR-El	2(2-5)	2(2-6)	3(2-6)	0,607*	
Fugl-Meyer Total	20±18,3 10(3-52)	22,33±19,47 18(3-60)	24,47±19,39 18(2-62)	0,071*	
Fugl-Meyer El Bilek	1,6±2,47 0(0-8)	1,8±2,91 0(0-9)	2,13±3,02 1(0-10)	0,401*	
Fugl-Meyer El	6,07±5,93 2(0-14)	6,53±6 6(0-14)	6,67±5,89 5(0-14)	0,593*	
İÖYKÖ	120±23,12 124(74-158)	115,6±24,11 116(70-162)	128,53±38,45 121(81-213)	0,253*	

Friedman analizi ** Wilcoxon sıralı işaretler testi
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Taklit grubundaki hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS, Brunnstrom-Üst ekstremite, Brunnstrom-El, Fugl-Meyer Total, Fugl-Meyer El bilek, Fugl-Meyer-El ve İÖYKÖ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>.05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Taklit rTMS Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişken	T0	T1	T2	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	

	Med.(Min-Maks)	Med.(Min-Maks)	Med.(Min-Maks)	
VAS	6,73±1,71 6(5-10)	6,87±2,26 7(0-10)	5,2±3,05 5(0-9)	0,311
BR Üst ekstremite	3(2-5)	2(2-5)	3(2-5)	0,819
BR El	2(2-5)	2(2-5)	2(2-5)	0,097
Fugl-Meyer Total	17,07±13,6 9(5-46)	17,67±13,55 10(5-46)	20,6±15,84 12(5-49)	0,581
Fugl-Meyer El Bilek	1,6±2,47 1(0-9)	1,47±2,38 0,1(0-9)	1,87±2,56 1(0-8)	0,756
Fugl-Meyer El	3,27±3,52 2(1-14)	3,33±3,56 2(1-14)	4,13±4,17 2(1-14)	0,424
İÖYKÖ	108,27±28,72 108(64-160)	111,6±34,28 106(61-160)	117,73±39,98 124(53-168)	0,799

Friedman analiz
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS, Brunnstrom-Üst ekstremite, Brunnstrom-El, Fugl-Meyer Total, Fugl-Meyer El Bilek, Fugl-Meyer El ve İÖYKÖ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kontrol Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi (T0), Tedavi Bitimi (T1) ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki (T2) Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişken	T0	T1	T2	p
	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)	
VAS	8,3±1,34 8,5(5-10)	8±1,49 8,5(5-10)	6,3±2,87 7(0-9)	0,122
BR-Üst ekstremite	2(2-4)	2(2-4)	2(2-4)	1
BR-El	2(2-6)	2(2-6)	2(2-6)	1
Fugl-Meyer Total	13,7±13,35 7(6-44)	13,5±14,24 7(5-47)	12,3±13,22 7(4-44)	0,206
Fugl-Meyer El Bilek	1,1±1,85 0(0-5)	1,1±1,85 0(0-5)	0,8±1,48 0(0-4)	0,135
Fugl-Meyer El	2,6±4,12 1,5(0-14)	2,6±4,12 1,5(0-14)	2,1±3,6 1,5(0-12)	0,069
İÖYKÖ	106,3±30,38 97(78-174)	110,3±32,64 98,5(77-160)	104,2±29,3 100(65-167)	0,905

Friedman analiz
Ort±ss: Ortalama ± standart sapma, Med: Median, Min-Maks: Minimum-maksimum, VAS: Vizuel Analog Skala, BR: Brunnstrom evrelemesi, İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği
$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta VAS için -9 ile 1 arasında olup ortalaması -3,27±3,17 olarak, taklit grupta ise -8 ile 4 arasında olup ortalaması -1,53±3,52 olarak saptanmıştır. Kontrol grupta ise değişim miktarı -5 ile -1 arasında olup ortalaması -2±2,26 olarak saptanmıştır. Hastaların gruplarına göre tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi VAS ölçümündeki değişim miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Farkın kaynağı için yapılan Mann-Whitney U analiz sonucuna göre tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrası zamana kadar ki aktif gruptaki VAS ölçümündeki azalma miktarı diğer gruptakilerden anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta Brunnstrom-Üst ekstremite evrelemesi için 0 ile 2 arasında olup median değeri 1 olarak, taklit grupta ise -1 ile 1 arasında olup median değeri 0 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta ise değişim miktarı -1 ile 1 arasında olup median değeri 0 olarak saptanmıştır. Hastaların gruplarına göre tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile

tedavi öncesi Brunnstrom-Üst ekstremite ölçümündeki değişim miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<.05$). Farkın kaynağı için yapılan Mann-Whitney U analiz sonucuna göre tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrası zamana kadarki aktif ve taklit gruptaki Brunnstrom-Üst ekstremite ölçümü için artış miktarı kontrol grubundaki hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta Fugl-Meyer Total için -10 ile 13 arasında olup ortalaması 4,47±6,16 olarak, taklit grupta ise -3 ile 44 arasında olup ortalaması 3,53±11,75 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta değişim miktarı -5 ile 2 arasında olup ortalaması -1,4±2,17 olarak saptanmıştır. Hastaların gruplarına göre tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi Fugl-Meyer Total ölçümündeki değişim miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<.05$). Farkın kaynağı için yapılan Mann-Whitney U analiz sonucuna göre tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrası zamana kadarki aktif ve taklit gruptaki Fugl-Meyer Total ölçümü için artış miktarı kontrol grubundaki hastalardan anlamlı şekilde daha yüksektir.

Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta Brunnstrom-El için -1 ile 2 arasında olup ortalaması 0,2±0,68 olarak, taklit grupta ise 0 ile 2 arasında olup ortalaması 0,2±0,56 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta değişim olmadığı görülmüştür. Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta Fugl-Meyer El bilek için -3 ile 5 arasında olup ortalaması 0,53±1,73 olarak taklit grupta ise -1 ile 5 arasında olup ortalaması 0,27±1,62 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta değişim miktarı -2 ile 0 arasında olup ortalaması -0,3±0,67 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta Fugl-Meyer El için -5 ile 7 arasında olup ortalaması 0,6±2,85 olarak taklit grupta ise değişim miktarı -1 ile 8 arasında olup ortalaması 0,87±2,39 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta değişim miktarı -2 ile 1 arasında olup ortalaması -0,5±0,85 olarak saptanmıştır. Tedaviden 4 hafta sonraki ölçüm ile tedavi öncesi ölçüm arasındaki değişim miktarı aktif grupta İÖYKÖ için -44 ile 63 arasında olup ortalaması 8,53±28,77 olarak, taklit grupta ise -25 ile 87 arasında olup ortalaması 9,47±31,21 olarak belirlenmiştir. Kontrol grupta değişim miktarı -19 ile 16 arasında olup ortalaması -2,1±9,96 olarak

saptanmıştır. Hastaların gruplarına göre tedavi öncesinden 4 hafta sonrasına kadarki Brunnstrom- El, Fugl-Meyer El bilek, Fugl-Meyer El tedavi ve İÖYKÖ değişim ölçümleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p>.05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gruplara Göre T0-T2 Arasındaki Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması

Değişken	Aktif rTMS	Taklit rTMS	Kontrol	p	Fark
	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)	Ort±ss Med.(Min-Maks)		
VAS	-3,27±3,17 -3(-9-1)	-1,53±3,52 0(-8-4)	-2±2,26 -2(-5-1)	**0,016**	1>2,3
Brunnstrom-Üst Ekstremite	1(0-2)	0(-1-1)	0(-1-1)	**0,014**	1,2>3
Brunnstrom-El	0(-1-2)	0(0-2)	0(0-0)	0,603	
Fugl-Meyer Total	4,47±6,16 6(-10-13)	3,53±11,75 0(-3-44)	-1,4±2,17 -2(-5-2)	**0,009**	1,2>3
Fugl-Meyer El Bilek	0,53±1,73 0(-3-5)	0,27±1,62 0(-1-5)	-0,3±0,67 0(-2-0)	0,212	
Fugl-Meyer El	0,6±2,85 0(-5-7)	0,87±2,39 0(-1-8)	-0,5±0,85 -0,5(-2-1)	0,087	
İÖYKÖ	8,53±28,77 12(-44-63)	9,47±31,21 -1(-25-87)	-2,1±9,96 -3,5(-19-16)	0,471	

**** Kruskal Wallis testi,*** *Fark: Anlamlı çıkan KW sonucunda farkın kaynağı ikili olarak Mann-Whitney U yöntemi ile karşılaştırıldı fark sütununda gösterildi. İÖYKÖ: İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

5. TARTIŞMA

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, genellikle tetikleyici bir uyaranın başlattığı, etkilenen ekstremitede şiddetli ağrı, otonomik vazomotor fonksiyon bozukluğu, motor ve trofik değişiklikler, bozulmuş immobilite ve psikolojik değişikliklerle karakterize bir semptomlar kompleksidir (57). KBAS, inme geçiren ve orta ile şiddetli fonksiyon kaybı yaşayan hastaların önemli bir kısmını etkileyen, ciddi bir komplikasyondur (95). KBAS'a bağlı ağrı, geleneksel farmakolojik tedavilere ve girişimsel prosedürlere karşı yüksek direnç göstermektedir. Bu nedenle, KBAS'lı birçok hasta, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyen, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozukluklara yol açabilen uzun süreli ve şiddetli ağrı yaşamaktadır (9).

Hemiplejik ekstremitede görülen KBAS, tabloya belirgin bir periferik sinir hasarı eşlik etmediği için Tip 1 olarak sınıflandırılmaktadır (95). İnme sonrası KBAS'ın yaygınlığı, %12,5 ile %50 arasında değişmektedir (96). Gökkaya ve arkadaşlarının hastanede rehabilitasyon için yönlendirilen hemiplejik hastalar ile yapmış oldukları bir çalışmada KBAS prevelansı %30 bulunmuş olup; motor defisit, tonusta azalma, glenohumeral subluksasyon KBAS gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, KBAS gelişen hemiplejik hasta grubunun, bu komplikasyonun görülmediği hastalara göre rehabilitasyon biriminde neredeyse 10 gün daha uzun süre kaldığı gözlemlenmiştir. Hemiplejik hastalarda üst ekstremitenin fonksiyonel iyileşmesi, oturma ve ayakta durma dengesinin sağlanmasında, tekerlekli sandalye kullanımında ve öz bakım aktivitelerinin yerine getirilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu hastalarda KBAS gelişmesi hastaların rehabilitasyonunu ciddi şekilde engeller ve bu durum uzun süreli ve kalıcı engelliliğe yol açabilir (96). Bu nedenle erken tanı konması ve tedaviye başlanması prognoz açısından son derece önemlidir. Tedavide hedef etkilenen ekstremitenin fonksiyonel iyileşmesini sağlamak, ağrının azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Bu hedeflere ulaşmak genellikle, hasta eğitimi, konvansiyonel rehabilitasyon, mesleki rehabilitasyon, psikososyal destek ve ağrı yönetimi gibi farklı alanlarda uzmanlaşmış multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilen bir yaklaşımı gerektirir. Ayrıca, farmakolojik ve girişimsel müdahaleler de bu sürecin önemli bir parçasıdır (97). Son yıllarda, geleneksel tedaviye

dirençli KBAS'ta nöronal değişikliklerin rolüne dair artan kanıtlar, transkraniyal manyetik stimülasyon gibi invaziv olmayan beyin stimülasyon yöntemlerinin tedavi yaklaşımlarında giderek daha fazla araştırılan bir konu haline gelmesine yol açmıştır. Bazı çalışmalarda rTMS'nin KBAS'lı hastalarda ağrı kontrolü üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlı olduğu için transkraniyal manyetik stimülasyonun KBAS üzerindeki etkisi henüz belirsizliğini korumaktadır (9, 98). Chang ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı bir metaanalize göre rTMS'nin KBAS ile ilişkili ağrıyı kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir (9) Nardone ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları sistematik incelemede, M1 üzerine uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin KBAS'ta ağrıyı azaltmada etkili olduğu ve duyusal ve motor semptomlarda iyileşmelere yol açtığı vurgulanmıştır. Dirençli, uzun süredir devam eden KBAS hastalarında yüksek frekanslı rTMS seanslarının KBAS tedavisinde geleneksel yöntemlere ek olarak uygulanabileceğini vurgulamışlardır (7).

Bu çalışmada mevcut literatürlerden yola çıkılarak, subakut ve kronik dönem iskemik inmeli hastalarda etkilenen hemisfer üst ekstremite motor alanı hedef alınarak uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin kompleks bölgesel ağrı sendromunda ağrı kontrolü, motor fonksiyonlarda iyileşme, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek ve bu konuda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Bu çalışmada KBAS'ı olan hastalar bilgisayar temelli randomizasyon yöntemi kullanılarak aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol olmak üzere üç farklı gruba dağıtılmıştır. Tüm hastalara üst ekstremiteye yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, nörofizyolojik egzersizler, mobilizasyon ve günlük yaşam aktivitelerini hedefleyen egzersizlerin yanı sıra, kesikli US, TENS ve kontrast banyodan oluşan konvansiyonel rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Aktif gruba etkilenen hemisfer M1 alanına yüksek frekanslı rTMS uygulaması, diğer gruba ise taklit rTMS uygulaması yapılmıştır.

Çalışmamızda ağrı yoğunluğu VAS ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, etkilenen ekstremitenin üst ekstremite motor alanı hedeflenerek uygulanan yüksek frekanslı rTMS uygulamasının; KBAS'lı hastalarda ağrı değerlerinin taklit rTMS ve kontrol grubunda tedavi bitiminden hemen sonra etkin

olduğu ancak tedavi seanslarının bitiminden 4 hafta sonraki kontrollerinde etkinliğinin devam etmediği gözlenmiştir. Aktif rTMS grubundaki hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedaviden 4 hafta sonraki VAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. Aktif rTMS grubundaki hastaların tedavi öncesi VAS ölçüm ortalamalarının, tedavi sonrası ve tedaviden 4 hafta sonraki ortalamalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların gruplarına göre tedavi öncesi ile tedaviyi takip eden 4. hafta arasındaki VAS ölçümündeki değişim miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu anlamlı farkın kaynağı tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrasına kadar, aktif gruptaki VAS ölçümündeki azalma miktarının taklit rTMS ve kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Picarelli ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada; tedaviye dirençli Tip 1 KBAS'ı bulunan 12 hastaya ağrılı üst ekstremitenin kontralateral M1 alanına istirahat motor eşiğinin %100'ü şiddetinde 10 Hz frekansında toplam 2500 atım rTMS, 11 hastaya ise taklit rTMS toplam 10 seans uygulanmış. Hastalar, tedavi süresince, tedaviden 1 hafta ve 3 ay sonra ağrı, yaşam kalitesi ve depresif semptomlar açısından değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında, aktif rTMS alan grupta ağrı skorlarında anlamlı bir azalma özellikle hemen tedavi sonrasında gözlemlenmiştir. Ancak, bu etkiler kısa süreli olmuş ve 8 gün sonra gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (99). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da KBAS'lı hastalarda ağrı yoğunluğu, VAS ile değerlendirilmiş ve tedavi bitiminden hemen sonra aktif rTMS uygulanan grupta etkinlik gözlemlenmiştir. Ancak, tedavi seanslarının bitiminden 4 hafta sonraki kontrollerde bu etkinliğin devam etmediği saptanmıştır. Bu sonuç, Picarelli ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir; her iki çalışmada da tedaviye ilişkin olumlu etkilerin yalnızca kısa vadede gözlemlendiği, ancak orta dönemde bu etkilerin kaybolduğu belirlenmiştir. Yakın dönemde yapılan derlemenin içerdiği çalışmaların birçoğunda da uygulanan rTMS'nin terapötik kullanımına ilişkin kanıta dayalı kılavuzda KBAS için taklit kontrollü çalışma sayısı azlığından dolayı M1 bölgesine yüksek frekanslı rTMS uygulaması için öneri seviyesi 'C' olarak belirlenmiştir (69). Bu çalışmada; sadece iskemik inme grubunun dahil edilmesi, taklit grubunun olması, her iki gruba da konvansiyonel rehabilitasyon programının uygulanması ve ek olarak sadece konvansiyonel rehabilitasyon alan kontrol grubunun

bulunması; ağrı, motor iyileşme, ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve uygulanan stimülasyon protokolünün seans ve süre açısından aynısı olan tek bir çalışma bulunması nedeniyle bu araştırmanın literatüre ve rTMS'nin KBAS üzerindeki etkisinin kanıt düzeyinin belirlenmesine önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Pleger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada elde unilateral Tip 1 KBAS'ı olan hastalarda 10 Hz rTMS'nin analjezik etkisini araştırmışlardır. Budapeşte tanı kriterlerine uyan 10 hastaya tek seans etkilenen ekstremite M1 bölgesine 10 Hz frekansta istirahat motor eşik değerin %110'u şiddetinde rTMS uygulanmıştır. Ağrı düzeyi rTMS seansı öncesi, seans bitiminden 30 saniye, 15 dakika, 45 dakika, 90 dakika sonra olmak üzere toplam 4 kez VAS skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. On hastadan yedisi, aktif rTMS'ye yanıt vermiş ve rTMS sonrası ağrı seviyelerinde anlamlı azalma göstermiştir. Bu etki, stimülasyondan 30 saniye sonra gözlemlenmiş ve maksimum analjezik etki ise 15 dakika sonra görülmüş ancak 45 dakika sonra ağrının giderek arttığı saptanmıştır (100).

Gaertner ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada; 6 hastanın olduğu bir gruba tek seans rTMS, 15 hastanın dahil olduğu diğer gruba 10 seans, etkilenen hemisfer M1 bölgesine ilk olarak 600 atım iTBS, hemen ardından 10 Hz frekansında toplam 2000 atım rTMS uygulanmıştır. Ağrı şiddeti tedavi seansından önce, seans bitiminde ve bir hafta sonra değerlendirilmiş, her iki grupta da tek bir seans sonrası ve tedavi sonrası 1 hafta boyunca ağrıda anlamlı derecede azalma olduğu ancak gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadığı bildirilmiştir(85). Bizim çalışmamızda, Gaertner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile aynı stimülasyon protokolü uygulanmış ve ağrı yoğunluğu değerlendirilmiştir. Ancak takip süresi bakımından bazı önemli farklar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda takip süresi 4 hafta olarak belirlenmiş ve rTMS uygulaması 10 seans olarak uygulanmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda takip süresi tedavi bitimi ile sınırlıyken bizim çalışmamız 4 hafta sonraki etkiyi de değerlendirmektedir ve 4 haftalık bu takiplerde ağrıyı azaltma etkisi giderek azalmıştır. Bu bulgular, TMS'nin KBAS üzerinde etkisinin devamlılığının değerlendirilebilmesi için uzun dönemli takip süreli çalışmaların gerekliliğine dair literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Choi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada; hemiplejik omuz ağrısı bulunan 24 kronik inme hastası aktif ve taklit rTMS grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak bu çalışmaya KBAS tanısı bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Aktif gruptaki hastalara etkilenen hemisfer M1 bölgesine 10 Hz frekansta istirahat motor eşik değerin %90'ı ile toplam 1000 atım rTMS uygulanmıştır. Ağrı şiddeti tedavi öncesi, tedaviden bir gün sonra, bir, iki ve dört hafta sonra Sayısal derecelendirme ölçeği ile değerlendirilmiş ve ağrıda progresif bir azalma raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda aktif rTMS grubunda ağrı azalması 4. haftaya kadar anlamlı olarak azalma göstermemiştir. Bunun nedeni bahsi geçen çalışmaya sadece hemiplejik omuz ağrılı hastaların alınıp KBAS'lı hastaların dahil edilmemesi ve uygulanan protokollerin farklı olması olabilir (101).

2020 yılında Chang ve arkadaşları yayınladıkları metaanalizde KBAS ile ilişkili ağrının yönetiminde rTMS'nin etkisini incelemişlerdir. Metaanalize toplamda üç çalışma dahil edilmiş olup tek seans rTMS sonrası ve tüm rTMS tedavi seansları (5 veya 10 seans) tamamlandıktan sonra yapılan değerlendirmelerde ağrıda istatistik olarak anlamlı olmasa da azalma saptandığı bildirilmiştir. İlk hafta kontrollerinde ise ağrıdaki azalma istatistik olarak anlamlıdır. Bulgular çalışmamızla uyumlu olup 1.hafta kontrolü şimdiki çalışmada bulunmamaktadır (9).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, dahil edilen hastaların genellikle travmatik nedenlere bağlı olarak gelişen KBAS vakaları olduğu görülmektedir. Çalışmamız ise, iskemik inme sonrası gelişen KBAS Tip 1'de, konvansiyonel rehabilitasyon ile kombine edilen taklit kontrollü aktif rTMS'nin etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

İnme geçiren hastaların %60'ından fazlası, yoğun rehabilitasyon süreçlerine rağmen motor fonksiyonlarını tamamen geri kazanamamaktadır (102). Nöroplastisite kaynaklı kortikal reorganizasyon inme sonrası motor iyileşmeyi sağlayan önemli bir süreçtir (103). Bu sebeple beyin reorganizasyonuna etki ederek fonksiyonel iyileşmeyi artırmayı amaçlayan noninvaziv beyin stimülasyon yöntemleri ile ilgili araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda, inme sonrası motor fonksiyonları iyileştirmek amacıyla rTMS etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaya başlamıştır.

İnterhemisferik inhibisyon modeli inme sonrası motor rehabilitasyonu için rTMS kullanımını yönlendirmek için yaygın olarak benimsenen teorik modeldir. Bu modele göre, her iki serebral hemisferin nöronal uyarılabilirliği, karşılıklı olarak birbirini inhibe eder ve beyin aktivitesi genellikle iki hemisfer arasında dengelenmiş olur. Ancak inme sonrası hasarlanan hemisferin interhemisferik inhibisyonu azalarak denge etkilenmeyen hemisfere kaymaktadır. Bu durum etkilenmeyen hemisferde aşırı aktiviteye yol açmaktadır. Bu nedenle, ipsilezyonel hemisphere uyarıcı yani yüksek frekanslı rTMS (≥1 Hz) ya da kontralezyonel motor korteksi baskılayıcı yani düşük freknaslı rTMS (≤1 Hz) uygulanması interhemisferik dengesizliği düzelterek inme hastalarında motor ve fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (103, 104).

Çalışmamızda üst ekstremite motor fonksiyonları Fugl-Meyer ve Brunnstrom evrelemesi ile değerlendirilmiştir. Tedavi gruplarında yapılan değerlendirmelerde tedavi sonrası ve takip eden 4. Haftada tedavi öncesine göre Brunnstrom evrelemesi, Fugl-Meyer total, el bilek ve el skorlarında istatistiksel olarak anlamlı gelişme tespit edilmemiştir. Aktif gruptaki hastaların tedavi bitiminden 4 hafta sonraki Brunnstrom Üst ekstremite medyan değerleri tedavi öncesi ve tedavi bitimine göre daha yüksek bulundu. Ancak aktif gruptaki hastalar için tedavi öncesi ve bitimi Brunnstrom-Üst ekstremite ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların gruplarına göre tedavi öncesi ile tedaviyi takip eden 4. hafta arasındaki Brunnstrom-Üst ekstremite ve Fugl-Meyer Total ölçümündeki değişim miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrasına kadar, aktif rTMS ve taklit rTMS gruplardaki Brunnstrom-Üst ekstremite ile Fugl-Meyer total ölçümlerindeki artış miktarlarının, kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Chang ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada subakut dönemde üst ekstremitede motor defisiti bulunan 28 aktif ve taklit grubu olarak ikiye ayrılmış ve aktif gruba ipsilezyonel M1 bölgesine istirahat motor eşik değerinin %90'ı şiddetinde 10 Hz frekansta toplam 1000 atım rTMS 10 gün boyunca uygulanmıştır. Etkilenen üst ekstremite motor fonksiyonları ve kavrama gücü, tedavi öncesi, tedavi bitiminde ve rTMS uygulamasından 3 ay sonra değerlendirilmiştir. Her iki grupta da

tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde motor fonksiyonellik skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiş ancak iyileşme miktarını gösteren sayısal skorların aktif grupta daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Fugl-Meyer ölçeği ve kavrama gücünde anlamlı bir iyileşme yalnızca aktif grupta gözlenmiştir. Tedaviden 3 ay sonrası yapılan değerlendirmelerde motor skorlarda her iki grupta da anlamlı düzeyde iyileşme gözlenirken, kavrama gücünde iyileşmenin yalnızca aktif grupta görüldüğü bildirilmiştir (105). Bizim çalışmamızda da, Chang ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde, aktif ve taklit grubunun motor fonksiyonlarındaki iyileşme açısından kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar gösterdiği ve tedavi etkisinin klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak, bizim çalışmamızda tedavi sonrası 4. haftada anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. Bunun nedeni bahsi geçen çalışmaya yalnızca subakut dönemdeki hastaların dahil edilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (İÖYKÖ) ile değerlendirilmiştir. Tedavi gruplarında yapılan değerlendirmelerde, tedavi sonrası ve takip eden 4. Haftada tedavi öncesine göre İÖYKÖ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı gelişme tespit edilmemiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, KBAS için uygulanan rTMS tedavisinin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır (98). Picarelli ve ark. yaptıkları çalışmada yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme saptanmıştır ancak bizim çalışmamızda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İnmeli hastaların yaşam kalitesini değerlendirmesi yapılırken ağrı veya motor fonksiyonellik gibi birçok durumun da etkisinin olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve daha geniş hasta serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, mevcut literatürdeki benzer çalışmalara paralel olarak, rTMS tedavisi sonrası hastalarda baş ağrısı ve boyun ağrısı gibi hafif yan etkiler gözlemlenmiş, ancak nöbet gibi ciddi yan etkiler tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu hasta sayısının sınırlı olması olup dahil edilen hasta sayısının artırıldığı uzun dönem takipli çalışmalar literatüre katkı

sağlayacaktır. Diğer bir önemli limitasyon ise hastaların tedavi öncesi gruplar arasında yaş açısından farklılık olmasıdır. Her ne kadar literatürde örneği bulunmasa da 4 haftadan daha uzun takipler uzun dönem etkinlik açısından aydınlatıcı olacaktır.

Çalışmamızın üstün yönleri ise en başta çalışmanın taklit grubu dahil edilerek plasebo etkinin de değerlendirildiği, hastaları ağrı, motor fonksiyonellik ve yaşam kalitesi gibi birçok açıdan değerlendirmiş bir çalışma olmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen verilere bakıldığında; iskemik inme sonrası gelişen KBAS Tip 1'in tedavisinde konvansiyonel rehabilitasyonla kombine edilen yüksek frekanslı rTMS'nin ağrıyı azaltma açısından kısa vadede etkili olduğu ancak orta dönemde etkisinin devam etmediği gösterilmiştir.

Motor fonksiyonlar açısından incelendiğinde, aktif rTMS, taklit rTMS ve kontrol grubundaki hastaların tedavi bitimi ve tedavi sonrası 4. hafta değerlendirmelerinde, Brunnstrom Üst ekstremite ve el, Fugl-Meyer total, el bilek ve el ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişme saptanmamıştır.

Brunnstrom evrelemesi açısından bakıldığında aktif rTMS grubundaki hastaların tedavi bitiminden 4 hafta sonraki Brunnstrom Üst ekstremite ortanca değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi bitimine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tedavi öncesinden tedaviden 4 hafta sonrasına kadar, aktif rTMS ve taklit rTMS gruplardaki Brunnstrom-Üst ekstremite ile Fugl-Meyer total ölçümlerindeki artış miktarlarının, kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde tedavi gruplarında yapılan değerlendirmelerde İÖYKÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, M1 alanına uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin KBAS gelişen inmeli hastalarda kısa dönemde ağrıları azaltmada etkili olduğu ancak motor fonksiyonlar ve yaşam kalitesinin iyileşmesi açısından etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamız, inme sonrası gelişen KBAS'ta, konvansiyonel rehabilitasyon ile birlikte uygulanan taklit kontrollü aktif rTMS'nin etkinliğini değerlendiren literatürde bilinen ilk çalışmadır. rTMS'nin KBAS üzerindeki uzun dönem etkilerinin belirlenmesi açısından daha geniş örneklem grupları ve daha uzun takip süreleri olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.
2. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. Neurol Clin. 2008;26(4):871-95, vii.
3. de Mos M, Sturkenboom MC, Huygen FJ. Current understandings on complex regional pain syndrome. Pain Pract. 2009;9(2):86-99.
4. Pertoldi S, Di Benedetto P. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome. Eura Medicophys. 2005;41(4):283-92.
5. Goebel A, Birklein F, Brunner F, Clark JD, Gierthmühlen J, Harden N, et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. Pain. 2021;162(9):2346-8.
6. Ferraro MC, O'Connell NE, Sommer C, Goebel A, Bultitude JH, Cashin AG, et al. Complex regional pain syndrome: advances in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2024;23(5):522-33.
7. Nardone R, Brigo F, Höller Y, Sebastianelli L, Versace V, Saltuari L, et al. Transcranial magnetic stimulation studies in complex regional pain syndrome type I: A review. Acta Neurol Scand. 2018;137(2):158-64.
8. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Ann Phys Rehabil Med. 2015;58(4):208-13.
9. Chang MC, Kwak SG, Park D. The effect of rTMS in the management of pain associated with CRPS. Transl Neurosci. 2020;11(1):363-70.
10. Donkor ES. Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. Stroke Res Treat. 2018;2018:3238165.
11. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. Stroke. 2020;51(8):2418-27.
12. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, Wira CR, Johnston SC, Ashcraft S, et al. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Stroke. 2023;54(3):e109-e21.
13. Topcuoglu MA, Ozdemir AO. Acute stroke management in Turkey: Current situation and future projection. Eur Stroke J. 2023;8(1 Suppl):16-20.
14. Ananth CV, Brandt JS, Keyes KM, Graham HL, Kostis JB, Kostis WJ. Epidemiology and trends in stroke mortality in the USA, 1975-2019. Int J Epidemiol. 2023;52(3):858-66.
15. Anderson CS. Progress-Defining Risk Factors for Stroke Prevention. Cerebrovasc Dis. 2021;50(6):615-6.
16. Feske SK. Ischemic Stroke. Am J Med. 2021;134(12):1457-64.

17. Lee TH. Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis Extra. 2025;15(1):1-8.
18. Walter K. What Is Acute Ischemic Stroke? Jama. 2022;327(9):885.
19. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2021;52(3):1131-42.
20. Wu N, Wang X, Jia S, Cui X, Wang Y, Li J, et al. Clinical features of ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with intracranial atherosclerotic stenosis. Brain Behav. 2023;13(6):e3036.
21. Liu ZY, Han GS, Wu JJ, Sha YH, Hong YH, Fu HH, et al. Comparing characteristics and outcomes of in-hospital stroke and community-onset stroke. J Neurol. 2022;269(10):5617-27.
22. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):70.
23. Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, Abiko M, Ishii D, Oshita J, et al. In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2020;43(2):655-67.
24. Dey S, Guthmiller KB, Varacallo MA. Complex Regional Pain Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Kevin Guthmiller declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Matthew Varacallo declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

25. Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(Suppl 1):4-10.
26. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. Br J Anaesth. 2019;123(2):e424-e33.
27. Groenveld TD, Boersma EZ, Blokhuis TJ, Bloemers FW, Frölke JPM. Decreasing incidence of complex regional pain syndrome in the Netherlands: a retrospective multicenter study. Br J Pain. 2022;16(2):214-22.
28. Vescio A, Testa G, Culmone A, Sapienza M, Valenti F, Di Maria F, et al. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in Children and Adolescents: A Structured Literature Scoping Review. Children (Basel). 2020;7(11).
29. Kortekaas MC, Niehof SP, Stolker RJ, Huygen FJ. Pathophysiological Mechanisms Involved in Vasomotor Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome and Implications for Therapy: A Review. Pain Pract. 2016;16(7):905-14.
30. Wen B, Pan Y, Cheng J, Xu L, Xu J. The Role of Neuroinflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. J Pain Res. 2023;16:3061-73.
31. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. Mediterr J Rheumatol. 2019;30(1):16-25.

32. Reimer M, Rempe T, Diedrichs C, Baron R, Gierthmühlen J. Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome. PLoS One. 2016;11(5):e0154553.
33. Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. Heliyon. 2020;6(2):e03329.
34. Park HY, Jang YE, Oh S, Lee PB. Psychological Characteristics in Patients with Chronic Complex Regional Pain Syndrome: Comparisons with Patients with Major Depressive Disorder and Other Types of Chronic Pain. J Pain Res. 2020;13:389-98.
35. Harden RN, McCabe CS, Goebel A, Massey M, Suvar T, Grieve S, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. Pain Med. 2022;23(Suppl 1):S1-s53.
36. Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. J Pain. 2018;19(6):599-611.
37. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain. 1995;63(1):127-33.
38. Harden NR, Bruehl S, Perez R, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. Pain. 2010;150(2):268-74.
39. Kabayel D, Özdemir F, Yavuz S. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2012;5:1:51-7.
40. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology (2 vols): Elsevier Mosby; 2015.
41. Melf-Marzi A, Böhringer B, Wiehle M, Hausteiner-Wiehle C. Modern Principles of Diagnosis and Treatment in Complex Regional Pain Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2022;119(51-52):879-86.
42. Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: An updated comprehensive review. NeuroRehabilitation. 2020;47(3):253-64.
43. Lee JW, Lee SK, Choy WS. Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Diagnosis and Management. J Hand Surg Asian Pac Vol. 2018;23(1):1-10.
44. Hartzell TL, Rubinstein R, Herman M. Therapeutic modalities--an updated review for the hand surgeon. J Hand Surg Am. 2012;37(3):597-621.
45. Abdi S, Fishman S. Complex regional pain syndrome in adults: treatment, prognosis, and prevention. UpToDate Post TW (ed): UpToDate, Waltham, MA. 2023.
46. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(4):Cd009416.
47. Jamroz A, Berger M, Winston P. Prednisone for Acute Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Pain Res Manag. 2020;2020:8182569.
48. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. Pain Med. 2013;14(2):180-229.

49. van den Berg C, de Bree PN, Huygen F, Tiemensma J. Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. Eur J Pain. 2022;26(10):2009-35.
50. Norton KF, Furnish TJ. Perspectives on the pharmacological management of complex regional pain syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2023;24(11):1295-305.
51. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. BMC Neurol. 2004;4:13.
52. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. Anesth Analg. 2001;92(2):488-95.
53. Lii TR, Singh V. Ketamine for Complex Regional Pain Syndrome: A Narrative Review Highlighting Dosing Practices and Treatment Response. Anesthesiology clinics. 2023;41(2):357-69.
54. Adami G, Fassio A, Rossini M, Montanari F, Manfrè S, Bonasera G, et al. Long-term effectiveness and predictors of bisphosphonate treatment in type I complex regional pain syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2024;42(5):961-6.
55. Shibata S, Tagashira H, Nemoto T, Kita S, Kita T, Shinoda Y, et al. Perineural treatment with anti-TNF-α antibody ameliorates persistent allodynia and edema in novel mouse models with complex regional pain syndrome. J Pharmacol Sci. 2023;153(1):1-11.
56. Dirckx M, Groeneweg G, Wesseldijk F, Stronks DL, Huygen FJ. Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF-α chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome. Pain Pract. 2013;13(8):633-40.
57. Küçükdeveci A. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu. In: Çerezci Ö CN, Güdemez E, Ataker Y, editor. El Rehabilitasyonu Amerikan Hastanesi; 2013. p. 437-46.
58. Abdi S. Complex regional pain syndrome in adults: Prevention and management. UpToDate Waltham, MA Accessed Aug. 2018;20.
59. Livingstone JA, Atkins RM. Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. J Bone Joint Surg Br. 2002;84(3):380-6.
60. Kang SH, Sim WS, Park HJ, Moon JY, Seon HJ, Lee JY. Efficacy of adjuvant dexmedetomidine in supraclavicular brachial plexus block for intractable complex regional pain syndrome: A case report with a 3-year follow-up. J Clin Pharm Ther. 2020;45(2):365-7.
61. Sun L, Peng C, Joosten E, Cheung CW, Tan F, Jiang W, et al. Spinal Cord Stimulation and Treatment of Peripheral or Central Neuropathic Pain: Mechanisms and Clinical Application. Neural Plast. 2021;2021:5607898.
62. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex

regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. Pain. 2017;158(4):669-81.
63. Limerick G, Christo DK, Tram J, Moheimani R, Manor J, Chakravarthy K, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Evidence-Based Advances in Concepts and Treatments. Curr Pain Headache Rep. 2023;27(9):269-98.
64. Hommer DH. Chinese scalp acupuncture relieves pain and restores function in complex regional pain syndrome. Mil Med. 2012;177(10):1231-4.
65. Wang WY, Wan FM, Ding SQ. [Clinical observation of Jingu three-needle therapy combined with Xingnao Kaiqiao acupuncture on complex regional pain syndrome after stroke]. Zhongguo Zhen Jiu. 2019;39(12):1262-6.
66. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol. 2015;126(6):1071-107.
67. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985;1(8437):1106-7.
68. Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(1):1.
69. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474-528.
70. Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. Trends Cogn Sci. 2008;12(3):81-3.
71. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2012;123(5):858-82.
72. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003;2(3):145-56.
73. Klein MM, Treister R, Raij T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. Pain. 2015;156(9):1601-14.
74. Maizey L, Allen CP, Dervinis M, Verbruggen F, Varnava A, Kozlov M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2013;124(3):536-44.
75. Kesikburun S. Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. Turk J Phys Med Rehabil. 2022;68(1):1-8.
76. Davidson B, Bhattacharya A, Sarica C, Darmani G, Raies N, Chen R, et al. Neuromodulation techniques - From non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation. Neurotherapeutics. 2024;21(3):e00330.
77. Desarkar P, Vicario CM, Soltanlou M. Non-invasive brain stimulation in research and therapy. Scientific Reports. 2024;14(1):29334.
78. Kubis N. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. Front Neural Circuits. 2016;10:56.

79. Cole E, O'Sullivan SJ, Tik M, Williams NR. Accelerated Theta Burst Stimulation: Safety, Efficacy, and Future Advancements. Biol Psychiatry. 2024;95(6):523-35.
80. Frey J, Najib U, Lilly C, Adcock A. Novel TMS for Stroke and Depression (NoTSAD): Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Safe and Effective Treatment for Post-stroke Depression. Front Neurol. 2020;11:788.
81. Cheng I, Hamdy S. Current perspectives on the benefits, risks, and limitations of noninvasive brain stimulation (NIBS) for post-stroke dysphagia. Expert Rev Neurother. 2021;21(10):1135-46.
82. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing Clin Electrophysiol. 1991;14(1):131-4.
83. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiol Clin. 2001;31(4):247-52.
84. Turton AJ, McCabe CS, Harris N, Filipovic SR. Sensorimotor integration in complex regional pain syndrome: a transcranial magnetic stimulation study. Pain. 2007;127(3):270-5.
85. Gaertner M, Kong JT, Scherrer KH, Foote A, Mackey S, Johnson KA. Advancing Transcranial Magnetic Stimulation Methods for Complex Regional Pain Syndrome: An Open-Label Study of Paired Theta Burst and High-Frequency Stimulation. Neuromodulation. 2018;21(4):409-16.
86. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. Turk Psikiyatri Derg. 2002;13(4):273-81.
87. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. Scand J Pain. 2016;13:67-75.
88. Sawner KA. Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach. 1992:41-65.
89. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. Phys Ther. 1993;73(7):447-54.
90. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med. 1975;7(1):13-31.
91. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a stroke-specific quality of life scale. Stroke. 1999;30(7):1362-9.
92. Ozen S, Senlikci HB, Guzel S, Yemisci OU. Computer game assisted task specific exercises in the treatment of motor and cognitive function and quality of life in stroke: a randomized control study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2021;30(9):105991.
93. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior research methods. 2007;39(2):175-91.

94. Pallant J. SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using IBM SPSS: Routledge; 2020.
95. Chae J. Poststroke complex regional pain syndrome. Top Stroke Rehabil. 2010;17(3):151-62.
96. Gokkaya NK, Aras M, Yesiltepe E, Koseoglu F. Reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia. Int J Rehabil Res. 2006;29(4):275-9.
97. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. Pain Ther. 2021;10(2):875-92.
98. Zangrandi A, Allen Demers F, Schneider C. Complex Regional Pain Syndrome. A Comprehensive Review on Neuroplastic Changes Supporting the Use of Non-invasive Neurostimulation in Clinical Settings. Front Pain Res (Lausanne). 2021;2:732343.
99. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. J Pain. 2010;11(11):1203-10.
100. Pleger B, Draganski B, Schwenkreis P, Lenz M, Nicolas V, Maier C, et al. Complex regional pain syndrome type I affects brain structure in prefrontal and motor cortex. PLoS One. 2014;9(1):e85372.
101. Choi GS, Chang MC. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing hemiplegic shoulder pain in patients with chronic stoke: a randomized controlled trial. Int J Neurosci. 2018;128(2):110-6.
102. Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke. Restor Neurol Neurosci. 2013;31(6):707-22.
103. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Capone F, Ranieri F, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):715-23.
104. Du J, Yang F, Hu J, Hu J, Xu Q, Cong N, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. Neuroimage Clin. 2019;21:101620.
105. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. J Rehabil Med. 2010;42(8):758-64.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı	: Özlem YÜCEALP
Uyruğu	: T.C.
Medeni Durumu	: Bekar
Yabancı Dil	: İngilizce

II- Eğitimi

2014-2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010-2014 Antalya Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi

III- Ünvanları

Doktor

III- Mesleki Deneyimi

02.02.2021-halen	SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Asistan hekim
13.01.2021-01.02.2021	Afyon Sandıklı Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1) Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Sözlü Sunum:

1) Efficacy of Radial and Focused Extracorporeal Shock-Wave Therapy in Myofascial Pain Syndrome Hüma Bölük Şenlikci, Özlem Yücealp, Pınar Borman, Zeynep İnce, Sevgi Gümüş Atalay, Evren Yaşar
2) Pediatrik Yanık Yaralanmasına Bağlı Kontraktürlerin Tedavisinde Hidrodilatasyon Yönteminin Etkinliği: Bir Vaka Sunumu Özlem Yücealp, Berke Aras, Canan Çulha, Özlem Yılmaz Taşdelen, Evren Yaşar

Poster Sunumu:

1) Evre 3 Flebolenfödem ve Tedavisinde Uygulanan KDT'nin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Özlem Yücealp, Emine Sena Toplu, Bilge Kesikburun, Pınar Borman, Tuğba Kara

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL TOPLANTI RAPORU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul **–E2-23-3107** No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde planlanan; Doç. Dr. Hüma Bölük ŞENLİKÇİ'nin sorumlu araştırmacısı olduğu "İskemik İnme Sonrası Subakut-Kronik Dönemde Üst Ekstremitede Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1 Gelişen Hastalarda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

18.01.2023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskemik İnme Sonrası Subakut-Kronik Dönemde Üst Ekstremitede Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip I Gelişen Hastalarda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul**
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglkgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hüma Bölük ŞENLİKÇİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: **Prospektif Çalışma** (Dr. Özlem Yücealp ALİ'nin tezi)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskemik İnme Sonrası Subakut-Kronik Dönemde Üst Ekstremitede Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1 Gelişen Hastalarda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.01.2023	1.0	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.01.2023	1.0	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	10.01.2023	1.0	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:E2-23-3107**	**Tarih: 18/01/2023**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskemik İnme Sonrası Subakut-Kronik Dönemde Üst Ekstremitede Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip 1 Gelişen Hastalarda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2. TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-68869993-000-1176396 28.07.2023
Konu : 2023-078

Sayın Doç. Dr. Hüma Bölük ŞENLİKÇİ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği Üniversiteler Mah. 1604.Cad. No:9
Çankaya / ANKARA

İlgi : Kurum evrak kayıt 28.07.2023 tarihli ve E-61749811-000-2509095 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 08.07.2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	İskemik İnme Sonrası Subakut Kronik Dönemde Üst Ekstremitede Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Tip I (KBAS) Gelişen Hastalarda Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun (TMS) Etkinliğinin Araştırılması
Koordinatör Merkez	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Hüma Bölük ŞENLİKÇİ
Protokol tarihi / versiyon no	10.01.2023 V:1.0
BGOF tarihi / versiyon no	10.01.2023 V:1.0
ORF tarihi / versiyon no	10.01.2023 V:1.0
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- İthal edilecek araştırma cihazının ithalat izni için Kurumumuza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Gönüllülerden alınan ve ülke dışına çıkarılacak olan numuneler için biyolojik materyal transfer formunda belirtilen şartların yerine getirilmesi,
- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZW56M0Fyak1UZW56SHY3RG83SHY3 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: hukuk.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Fatih TOPUZ
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZW56M0Fyak1UZW56SHY3RG83SHY3 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: hukuk.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

EK-3. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞINI GÖSTERİR BELGE

"İskemik İnmeli Hastalarda Üst Ekstremitede Gelişen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunun Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde inme sonrası kas-iskelet problemlerinden biri olan Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu gelişmiş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'nde görevli Dr. Hüma Bölük Şenlikçi'nin sorumluluğu altındadır.

Çalışmamız; "İskemik İnmeli Hastalarda Üst Ekstremitede Gelişen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunun Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması" olarak belirlenen bir araştırmadır. Araştırmamız iskemik inme sonrası görülen kas iskelet problemlerinden biri olan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunun tedavisinde kullanılan Repetetif Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun (tekrarlayan kafanın dışından mıknatıs ile uyarım) etkisini amaçlamaktadır. Gönüllülerin araştırmaya devam etmesi beklenen süre 2 ay olarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı en az olarak belirlenmiştir. Araştırmada hastalara bulunduğu gruba göre konvansiyonel rehabilitasyon ve rTMS, konvansiyonel rehabilitasyon ve taklit rTMS ve konvansiyonel rehabilitasyon uygulanacaktır. Araştırma esnasında gönüllüler, farklı tedavi gruplarına bilgisayar temelli hazırlanmış rastgele seçim yöntemi ile üç gruba ayrılacaktır. Hasta gönüllüler hangi gruba dahil olduğunu bilmeyecektir.

Araştırma esnasında gönüllüler fizyoterapist eşliğinde Tens, Ultrason içeren bir tedavi programı alacaklardır. Tedaviler 2 haftada 10 gün toplamda 10 seans, 30 dakika sürecek şekilde uygulanacaktır. Araştırmada deneysel tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Gönüllülerin maruz kalacağı öngörülen herhangi bir risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır. Konvansiyonel rehabilitasyon yöntemlerinin şimdiye kadar bildirilmiş belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, nadir vakalarda Ultrasona bağlı yüzeyel cilt yanıkları; TENS'e bağlı cilt iritasyonları olabileceği bildirilmiştir. Yüksek frekanslı tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarımın şimdiye kadar bildirilmiş belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, nadir vakalarda geçici baş ağrısı ve epileptik nöbetlere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu araştırmada tüm tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarım uygulamaları sorumlu hekim tarafından yapılacak ve emniyetiniz için tüm tedbirler alınacaktır. Kalp pili veya diğer elektrikli yaşam destek cihazı kullananlar ile vücudunda metal madde (implant vb.) olanların doktorunu uyarması gerekmektedir.

Tedaviye alınan herhangi bir grupta, gönüllülerin makul bir fayda görememe ihtimali bulunmaktadır**.** Araştırma sonucunda beklenen makul faydalarla ilgili, gönüllü açısından beklenen herhangi bir klinik fayda olmazsa, gönüllü bu durum hakkında bilgilendirilecektir. Gruplardan birisinde diğer gruplara göre faydanın daha fazla

olduğu tespit edilirse ve siz bu grupta değilseniz, faydanın belirgin olduğu tedavi yöntemini sizin de almanız tarafımızca sağlanacaktır. Size uygulanabilecek alternatif yöntemler arasında Fluidoterapi, Girdap banyosu ve Kontrast banyo yöntemleri de yer almaktadır. Gönüllülere verilecek herhangi bir tazminat bulunmamaktadır. Gönüllülere ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllülerin sorumlulukları, belirtilen günlerde Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesinin alındıkları gruba göre ilgili ünitesine gelmeleri, aldıkları tedaviye ek olarak başka bir rehabilitasyon programına katılmamak, tedavi süresince araştırma sonuçlarını etkileyecek tedavi değişikliği yapılmaması, herhangi tıbbi durum değişikliği veya kendilerine uygulanan tıbbi tedavi ve girişimlerden sorumlu araştırmacıyı haberdar etmektir. Araştırmaya katılım isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde uzmanlık tezi olarak tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir olumsuz olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi: Dr Hüma Bölük Şenlikçi'dir. Günün 24 saatinde erişebileceğiniz telefon numarası: 5370630777'dir. Bu araştırmada katılımınızı sona erdirmemiz gereken bir durum bulunmamakla birlikte istediğiniz anda araştırmadan çekilebilirsiniz. Gönüllüde yeni bir klinik durum, ambulasyonu etkileyecek ek bir patoloji, gebelik veya kanser gelişmesi durumunda araştırmaya katılımı sona erdirilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün adı ve soyadı

İmzası

Tarih

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının adı ve soyadı

İmzası

Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin adı ve soyadı

İmzası

Tarih

Gerekiyorsa anne ve baba veya kanuni temsilcinin adı ve soyadı

İmzası

Tarih

EK-4. HASTA DEĞERLENDİRME VE TAKİP FORMU

İskemik İnmeli Hastalarda Üst Ekstremitede Gelişen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromunun Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Etkinliğinin Araştırılması

Değerlendirme tarihi:

Hastanın ad soyad baş harfi:

Yaş:

Cinsiyet: Kadın / Erkek

Medeni durum:

İletişim Bilgisi:

Ek sistemik hastalıklar:

Tedaviye alınma tarihi:

Hastalık Süresi:

Etkilenen vücut yarımı:

Brunnstrom Evrelemesi:

SONUÇ PARAMETRELERİ

Mini Mental Durum Testi:

Brunnstrom Üst Ekstremite ve El :

Fugl-Meyer Üst Ekstremite Motor Skoru :

Vizuel Analog Skala (VAS):

İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (İÖYKÖ):

EK-5. MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Mini Mental Durum Testi
Mini-Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı Soyadı: ..... Tarih: ..../..../.....

Oryantasyon (Her doğru cevap 1 puan, toplam 10 puan)	Puan	Puan	
Hangi yıl içindeyiz?	.....	.....	Hangi ülkede yaşıyoruz?
Hangi mevsimdeyiz?	.....	.....	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?
Hangi aydayız?	.....	.....	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?
Bugün ayın kaçı?	.....	.....	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?
Hangi gündeyiz?	.....	.....	Şu an bu binada kaçıncı kattasınız?
			Oryantasyon Bölüm Toplamı (0-10): .....

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	Puan
• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (**Masa**, **Bayrak**, **Elbise**) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	.....

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	Puan
• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	.....

Hatırlama (Toplam puan 3)	Puan
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (**Masa, Bayrak, Elbise**) (Her kelime 1 puan)	.....

Lisan (Toplam puan 9)	Puan
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (**saat**, **kalem**) 1'er puan, toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	.....
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "**Eğer ve fakat istemiyorum**" (10 saniye süre ver) 1 puan	.....
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle **alın**, iki elinizle ikiye **katlayın** ve yere **bırakın** lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	.....
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	.....
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	.....
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	.....



Toplam Puan (0-30): .....

EK-6. VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması — En dayanılmaz ağrı



EK-7. BRUNNSTROM HEMİPLEJİ İYİLEŞME EVRELEMESİ

Brunnstrom Hemipleji İyileşme Evrelemesi

Brunnstrom's Hemiplegia Recovery Staging

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

Üst Ekstremite	El	Alt Ekstremite
Evre: _____	Evre: _____	Evre: _____

Üst Ekstremite Motor Evrelemesi

Evre 1:	Tutulan kolda hiçbir hareket yoktur. Flasktır.
Evre 2:	İstemli harekete başlama çabası + sinerji paternleri. Önce fleksör sinerji ortaya çıkar. Spastisite gelişmeye başlar.
Evre 3:	Spastisite belirgindir. Hareket sinerjilerinde istemli kontrol başlar.
Evre 4.a:	Elin vücudun arkasına, sakral bölgeye değdirilmesi,
Evre 4.b:	Dirsek ekstansiyonda iken omuzun 90 derce fleksiyonu,
Evre 4.c:	Dirsek 90 derece fleksiyonda ve kol vücuda yakın iken supinasyon ve pronasyon.
Evre 5.a.	Dirsek ekstansiyonda, ön kol pronasyonda ve omuz 90 derece abduksiyonda iken kol yukarı kaldırılır,
Evre 5.b:	Dirsek ekstansiyonda iken omuz 90 dereceden fazla fleksiyon yapabilir,
Evre 5.c:	Dirsek ekstansiyonda, omuz 90 derecede fleksiyonda iken pronasyon ve supinasyon yapabilir.
Evre 6:	İzole eklem hareketleri yapabilir, koordinasyonu iyidir. Ancak hızlı hareketler sırasında koordinasyon bozukluğu saptanabilir.
Evre 7:	Normal motor fonksiyon kazanılmıştır.

Elin Motor Evrelemesi

Evre 1:	El flasktır. İstemli motor aktivite yoktur.
Evre 2:	Parmaklarda hafif fleksiyon hareketi başlamıştır.
Evre 3:	Kaba ve çengel kavrama. İstemli parmak ekstansiyonu ve gevşeme yok.
Evre 4:	Lateral kavrama yapabilir, başparmak hareketi ile cisimleri bırakabilir.
Evre 5:	Tam istemli ve kontrollü olmamakla birlikte palmar kavrama, silindirik ya da sferik parmak kavramaları başlamıştır.
Evre 6:	Tüm kavramalarda kontrol kazanılır, parmaklarda izole fleksiyon ve tam ekstansiyon yapılabilir.

Alt Ekstremite Motor Evrelemesi

Evre 1:	Tutulan bacakta hiçbir hareket yoktur. Bacak tümüyle gevşektir.
Evre 2:	Minimal istemli hareket mevcuttur.
Evre 3:	Otururken ve ayakta kalça, diz ayak bileği fleksiyonu istemli olarak yapılabilir. Spastisite en yüksek noktadadır.
Evre 4:	Otururken ayağını arakaya koyarak 90 dereceyi aşan diz fleksiyonu yapabilir. Topuğu yerden kaldırmadan ayak bileği dorsofleksiyonu yapabilir.
Evre 5:	Ayakta o bacağa ağırlık vermeden izole diz fleksiyonu ile beraber kalça ekstansiyonu, kalça ve diz ekstansiyonu ile izole ayak bileği dorsofleksiyonu yapabilir.
Evre 6:	Otururken veya ayakta dururken kalça abdüksiyonu, otururken ayak bileği inversiyonu ve eversiyonu ile beraber dizin resiprokal içe ve dışa rotasyonunu başarabilir.

EK-8. FUGL-MEYER ÜST EKSTREMİTE MOTOR FONKSİYON SKALASI

1. Refleks Aktivite (4 puan)

a) Biceps

b) Triceps

Skor 0: Refleks aktivite yok

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

2. Fleksör Sinerji (12 puan)

a) Omuz elevasyonu

b) Omuz retraksiyonu

c) Omuz abdüksiyonu

d) Omuz dış rotasyonu

e) Dirsek fleksiyonu

f) Ön kol supinasyonu

Skor 0: Herhangi bir hareket yapılamıyor

Skor 1: Hareketler kısmen yapılıyor

Skor 2: Hareketler normal olarak yapılabiliyor

3. Ekstansör Sinerji (6 puan)

a) Omuz addüksiyonu/iç rotasyonu

b) Dirsek ekstansiyonu

c) Ön kol pronasyonu

Skor 0: Herhangi bir hareket yapılamıyor

Skor 1: Hareketler kısmen yapılıyor

Skor 2: Hareketler normal olarak yapılabiliyor

4. Fleksör ve Ekstansör Sinerjilerin Karışımı ile Yapılan Hareketler (6 puan)

a) El lomber omurgaya doğru

Skor 0: Hareket yok

Skor 1: Elin spina iliaka anterior süperioru geçmesi gereklidir

Skor 2: Elin lomber omurgaya değebilmesi gereklidir

b) Dirsek 0°'de iken omuzun 90°'ye fleksiyonu

Skor 0: Hareket başında omuz abdüksiyona veya dirsek fleksiyona gider

Skor 1: Hareketin geç fazında omuz abdüksiyona veya dirsek fleksiyona gider

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

c) Omuz 0°'de ve dirsek 90° fleksiyonda ön kol supinasyon/pronasyonu

Skor 0: Hareket başında omuz abdüksiyona veya dirsek fleksiyona gider

Skor 1: Hareketin geç fazında omuz abdüksiyona veya dirsek fleksiyona gider

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

5. Minimal veya Sinerji Olmadan Yapılan Hareketler (6 puan)

a) Dirsek 0° fleksiyon ve ön kol pronasyonda iken omuzun 90° abdüksiyonu

Skor 0: Hareket başında dirsek fleksiyonu ortaya çıkar veya ön kol pronasyonu korunamaz

Skor 1: Kısmen yapılabilir veya hareket esnasında dirsek fleksiyonu ortaya çıkar veya ön kol pronasyonu korunamaz

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

b) Dirsek 0° fleksiyonda iken omuzun 90° fleksiyonu

Skor 0: Hareket başında dirsek fleksiyonu veya omuz abdüksiyonu ortaya çıkar

Skor 1: Kısmen yapılabilir veya hareket esnasında dirsek fleksiyonu veya omuz abdüksiyonu ortaya çıkar

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

c) Omuz 0°'de ve dirsek 90° fleksiyonda iken ön kol pronasyon/supinasyonu

Skor 0: Pronasyon ve supinasyon yapılamaz

Skor 1: Kısmen aktif supinasyon pronasyon yapılabilir

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

6. Normal Refleks Aktivite (Sadece 5. basamaktan tam puan alanlarda) (6 puan)

a) Biceps

b) Parmak ekstansörleri

c) Triceps

Skor 0: Üç refleksten ikisi hiperaktif

Skor 1: Üç refleksten biri hiperaktif veya ikisi canlı

Skor 2: Refleksler normal veya en fazla bir refleks canlı

7. El Bileği (10 puan)

a) Bilek stabilitesi- Dirsek 90°'de

Skor 0: 15 derece el bilek dorsifleksiyonu yapamaz

Skor 1: 15 derece el bilek dorsifleksiyonu yapabilir ama dirence karşı koyamaz

Skor 2: Dirence karşı koyabilir

b) Bilek fleksiyon/ekstansiyon- Dirsek 90°'de

Skor 0: Hareket yok

Skor 1: Kısmen yapılabilir

Skor 2: Dirence karşı koyabilir

c) Bilek stabilitesi- Dirsek 0°'de

Skor 0: 15 derece el bilek dorsifleksiyonu yapamaz

Skor 1: 15 derece el bilek dorsifleksiyonu yapabilir ama dirence karşı koyamaz

Skor 2: Dirence karşı koyabilir

d) Bilek fleksiyon/ekstansiyon- Dirsek 0°'de

Skor 0: Hareket yok

Skor 1: Kısmen yapılabilir

Skor 2: Dirence karşı koyabilir

e) Bilek sirkümdüksiyonu

Skor 0: Hareket yapılamaz

Skor 1: Düzensiz veya tamamlanamayan hareket

Skor 2: Hareket normal olarak yapılabilir

8. El (12 puan)

a) Parmakların kütlesel fleksiyonu

Skor 0: Parmaklarda fleksiyon yok

Skor 1: Kısmi parmak fleksiyonu, hareket tamamlanamaz

Skor 2: Tam aktif fleksiyon

b) Parmakların kütlesel ekstansiyonu

Skor 0: Ekstansiyon yok

Skor 1: Kısmi parmak ekstansiyonu, hareket tamamlanamaz

Skor 2: Tam aktif ekstansiyon 103

c) Kavrama (Pinch) (MKP eklemler ekstansiyonda, PİF VE DİF eklemler fleksiyonda iken)

Skor 0: Kavrama yok

Skor 1: Zayıf kavrama

Skor 2: Dirence karşı kavrama

d) Kavrama (Başparmak ile 2. MKP arasında kağıt tutma)

Skor 0: Kavrama yapamaz

Skor 1: Zayıf kavrama (kağıdı tutabilir ancak çekmeye karşı koyamaz)

Skor 2: Dirence karşı kavrama

e) Kavrama (İlk iki parmak pulpası arasında kalem tutma)

Skor 0: Kavrama yapamaz

Skor 1: Zayıf kavrama (kalemi tutabilir ancak çekmeye karşı koyamaz)

Skor 2: Dirence karşı kavrama

f) Kavrama (Silindirik)

Skor 0: Kavrama yok

Skor 1: Zayıf kavrama

Skor 2: Dirence karşı kavrama

g) Kavrama (Küresel)

Skor 0: Kavrama yok

Skor 1: Zayıf kavrama

Skor 2: Dirence karşı kavrama

<u>9. Koordinasyon ve Hız (Hızlıca yapılan 5 tekrar parmak burun testi) (6 puan)</u>

a) Tremor

b) Dismetri

Skor 0: Belirgin

Skor 1: Hafif

Skor 2: Yok

c) Hız

Skor 0: Sağlam taraf ile aradaki fark 6 saniyeden fazla

Skor 1: Sağlam taraf ile aradaki fark 2-5 saniye

Skor 2: Sağlam taraf ile aradaki fark 2 saniyeden az

EK-9. İNMEYE ÖZGÜ YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği

(Stroke-Specific Quality of Life Scale)

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

Ölçek 12 alanda, 49 maddeden oluşur. Her bir alan en az 3 madde vardır. Her bir madde son bir hafta dikkate alınarak 5'li Likert skalada değerlendirilir. Daha yüksek skorlar daha iyi fonksiyonu yansıtır.

	Enerji	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
1	Zamanın çoğunda kendimi yorgun hissettim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
2	Gün boyunca durup dinlenmek istedim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
3	Yapmak istediğim şeyleri yapmak için çok yorgun oluyordum.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Aile Rolleri	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
4	Sadece eğlenmek için olan faaliyetlerde aileme katılmadım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
5	Aileme yük olduğumu düşünüyorum.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
6	Fiziksel fonksiyonum kişisel yaşamımı etkiledi.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Lisan	Kesinlikle yapamadım	Çok güçlük çektim	Biraz güçlük çektim	Çok az güçlük çektim	Hiç sorun yaşamadım
7	Konuşurken güçlük çektiniz mi? Örneğin, takılmak, kekelemek, ağızda yuvarlamak veya kötü telaffuz etmek gibi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
8	Telefonu kullanacak kadar net konuşmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
9	Diğer insanlar sizin söylediklerinizi anlamakta güçlük çekti mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
10	Söylemek istediğiniz kelimeyi bulmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
11	Diğerlerinin sizi anlayabilmesi için söylediklerinizi tekrarlamak zorunda kaldınız mı?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Mobilite	Kesinlikle yapamadım	Çok güçlük çektim	Biraz güçlük çektim	Çok az güçlük çektim	Hiç sorun yaşamadım
12	Yürürken zorluk çektiniz mi? (Eğer hasta yürüyemiyorsa 15. soruya gidin ve 13 ve 14. soruları 1 olarak işaretleyin.)	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
13	Öne doğru eğildiğinizde veya bir şeye uzandığınızda dengenizi kaybettiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
14	Merdiven tırmanmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
15	Yürürken veya tekerlekli sandalye kullanırken umduğunuzdan daha çok durmak ve istirahat etmek zorunda kaldınız mı?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
16	Ayakta dururken güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
17	Sandalyeden kalkarken güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği Sayfa-2

	Ruh hali	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
18	Geleceğim hakkında cesaretim kırıldı.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
19	Diğer insanlarla veya aktivitelerle ilgilenmedim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
20	Kendimi içine kapanık hissettim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
21	Kendime çok az güveniyorum.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
22	Canım bir şey yemek istemiyor.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Kişilik	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
23	Alıngandım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
24	Başkalarına karşı sabırsızdım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
25	Kişiliğim değişti.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Öz bakım	Tamamen yardımlı	Çok yardımlı	Biraz yardımla	Çok az yardımla	Tamamen yardımsız
26	Yemek hazırlarken yardıma ihtiyacınız oldu mu?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
27	Yemek yerken yardıma ihtiyacınız oldu mu? Örneğin yemeği kesmekte vs.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
28	Giyinirken yardıma ihtiyacınız oldu mu? Örneğin, çorap veya ayakkabı giymekte, düğmeleri iliklemekte veya fermuar çekmekte?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
29	Duş almakta veya banyo yapmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
30	Tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oldu mu?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Sosyal roller	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
31	İstediğim kadar sık dışarıya çıkamadım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
32	Hobilerimi veya rekreasyonel aktivitelerimi, istediğimden daha az yapabildim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
33	İstediğim kadar çok insanı göremedim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
34	İstediğimden çok daha az seks yaptım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
35	Fiziksel kondisyonum sosyal hayatımı kısıtladı.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

İnmeye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği Sayfa-3

	Düşünme	Kesinlikle katılıyorum	Orta derecede katılıyorum	Ne katılıyor ne de katılmıyorum	Orta derecede katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
36	Konsantre olmak, bir konuya yoğunlaşmak benim için çok zordu.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
37	Bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çektim.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
38	Hatırlayabilmek için bazı şeyleri yazmak zorunda kaldım.	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Üst ekstremite fonksiyonu	Kesinlikle yapamadım	Çok güçlük çektim	Biraz güçlük çektim	Çok az güçlük çektim	Hiç sorun yaşamadım
39	Kalemle veya daktilo ile yazı yazarken güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
40	Çoraplarınızı giymekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
41	Düğmelerinizi iliklemekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
42	Fermuar çekmekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
43	Herhangi bir kavanozu açmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Görme	Kesinlikle yapamadım	Çok güçlük çektim	Biraz güçlük çektim	Çok az güçlük çektim	Hiç sorun yaşamadım
44	Televizyonu bir programdan zevk alacak kadar iyi derecede görmekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
45	Zayıf görme nedeniyle nesnelere ulaşmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
46	Bir taraftaki (sağdaki veya soldaki) nesneleri görmekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	İş / Üretkenlik	Kesinlikle yapamadım	Çok güçlük çektim	Biraz güçlük çektim	Çok az güçlük çektim	Hiç sorun yaşamadım
47	Ev içindeki günlük işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
48	Başladığınız işleri bitirmekte güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
49	Eskiden devamlı yaptığınız işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a stroke-specific quality of life scale. Stroke 1999;30:1362-9.

Toplam Puan (49-245): .....