

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PERİFERİK SİNİR CONTİNOUS TETA BURST
STİMÜLASYONUNUN (PERİFERİK-CTBS) KORTİKAL
UYARILABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİSİ**

Doç. Dr. Mehlika PANPALLI ATEŞ

**İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2024

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PERİFERİK SİNİR CONTİNOUS TETA BURST
STİMÜLASYONUNUN (PERİFERİK-CTBS) KORTİKAL
UYARILABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİSİ**

Doç. Dr. Mehlika PANPALLI ATEŞ

**İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN**

**ANKARA
2024**

ONAY

PERİFERİK SİNİR CONTINOUS TETA BURST STİMÜLASYONUNUN
("PERİFERİK-CTBS") KORTİKAL UYARILABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİSİ

Öğrenci: Mehlika Panpallı Ateş

Danışman: Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin

Bu tez çalışması 05.06.2024 tarihinde jürimiz tarafından "İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin

Üye: Prof. Dr. Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya

Üye: Prof. Dr. Zeliha Matur

Üye: Doç. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

28 Haziran 2024
Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

01 /07/2024

Mehlika Panpallı Ateş

□

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*

(2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*

(3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. * Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.*

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. ağrı Mesut TEMUÇİN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Mehlika PANPALLI ATEŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Eğitimi ve tez çalışması süresince olan bu heyecanlı bilim yolculuğumda, benimle bilgi ve deneyimini paylaşan, içtenlikle tüm yaratıcılığımı sergileyerek zekanın sonsuzluğunda mucizeli yolun parçası olmamı sağlayan, bana güvenen ve kendimi güvende hissetmemi sağlayan değerli danışmanım ve Hocam Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Eğitimime başlarken bana cesaret veren, hem akademik desteği hem de sıcak ev sahipliği ve arkadaşlığı, benzer yoldan geçmesi nedeniyle tecrübeleri ile beni motive eden Prof. Dr. Gökçem Yıldız Sarıkaya'ya çok teşekkür ederim.

Çalışma ortamındaki misafirperverlikleri ve güler yüzlü destekleri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG doktorları ve teknisyenlerine çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, test süresi boyunca sabırla çalışmama dahil olan tüm gönüllü katılımcılara çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan ve varlıklarından kuvvet aldığım annem Rukiye Panpallı, babam Mehmet Panpallı, kardeşlerim Manolya ve Memduh Panpallı'ya; bu zorlu süreçte ve hayatımın birçok evresinde desteğini esirgmeden her zaman sevgiyle yanımda olan sevgili eşim Ufuk Ateş'e, sonsuz sevgi kaynaklarım ve hayat enerjilerim, dünyamı aydınlatan oğullarım Mert ve Emre Ateş'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Panpallı Ateş, M., Periferik Sinir Continuous Teta Burst Stimülasyonunun (“Periferik-cTBS”) Kortikal Uyarılabilirlik Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü-İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024. Çalışmamızda, kortikal cTBS uyarımına benzer şekilde, teta burst paterninde periferik bir sinirin elektriksel uyarımı (periferik-cTBS) ile kortikal uyarılabilirlik değişikliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Somatosensori periferik elektriksel girdilerin talamokortikal projeksiyonları ile kortikal uyarılabilirlikte, kortikal cTBS uygulamasına benzer etkiler oluşturulabileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Hipotezin değerlendirilmesi için periferik-cTBS uygulaması öncesi gerçekleştirilen somatosensori uyarılmış potansiyeller ve kortikal uyarılabilirlik çalışmaları; kortikal sessiz süre (KoSS), kısa latanslı afferent inhibisyon (*short latency afferent inhibition*: SAI), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (*short interval intracortical inhibition*: SICI) ve intrakortikal fasilitasyon (*intracortical facilitation*: ICF) ölçümleri, periferik-cTBS uygulaması sonrası elde edilen aynı parametrelere ait ölçümler ile karşılaştırılmıştır. Periferik-cTBS’nin kortikal uyarılabilirlikteki modülatör etkisinin değerlendirildiği çalışma hipotezi ile uygun olarak SAI’yi oluşturan devrelerde inhibitör etki ortaya çıkmış olup inhibisyonda azalma (dis-inhibisyon) ve ICF’yi oluşturan devrelerde inhibisyon sonucu fasilituar etkide azalma (dis-fasilitasyon) bulunmuştur. Diğer yandan SICI’da değişiklik olmaması, SAI ile SICI’nın farklı yollar aracılığı ile oluştuğunu, periferik-cTBS’nin SAI oluşumuna katkısı olurken SICI’yı etkilemediğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar ile literatürde periferik-cTBS’in kullanıldığı çok az sayıdaki çalışmaya, daha önce incelenmemiş yolları inceleyerek ek yeni bilgiler eklenmiştir. Sonuçlarımız, periferik-cTBS’nin motor korteks üzerinde kortikal cTBS gibi modülatör etkisinin olabileceğini ve kortikal modülasyon için kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Continuous theta Burst Stimülasyonu, ICF, Kortikal Uyarılabilirlik, repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon, SAI.

ABSTRACT

Panpallı Ateş, M., Effect of Peripheral Nerve Continuous Theta Burst Stimulation (“Peripheral-cTBS”) on Cortical Excitability, Hacettepe University Institute of Health Sciences -Advanced Neurological and Psychiatric Sciences Program Master's Degree Thesis, Ankara, 2024. In our study, it is similar to cortical cTBS stimulation. In this way, it was aimed to examine cortical excitability changes with electrical stimulation of a peripheral nerve (peripheral-cTBS) in theta burst pattern. It was hypothesized that effects similar to cortical cTBS application could be created on cortical excitability through thalamocortical projections of somatosensory peripheral electrical inputs. To evaluate the hypothesis, somatosensory evoked potentials and cortical excitability studies were performed before peripheral-cTBS application; cortical silent period (CoSS), short latency afferent inhibition (SAI), short interval intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF) measurements were obtained after peripheral-cTBS application. were compared with measurements of the same parameters. In accordance with the study hypothesis in which the modulatory effect of peripheral-cTBS on cortical excitability was evaluated, an inhibitory effect emerged in the circuits forming the SAI, and a decrease in inhibition (dis-inhibition) and a decrease in the facilitatory effect (dys-facilitation) were found as a result of inhibition in the circuits forming the ICF. On the other hand, the lack of change in SICI suggested that SAI and SICI were formed through different pathways, and that peripheral-cTBS contributed to the formation of SAI but did not affect SICI. With these results, additional new information has been added to the very few studies in the literature using peripheral-cTBS by examining previously unexamined pathways. Our results showed that peripheral-cTBS may have a modulatory effect on the motor cortex like cortical cTBS and can be used for cortical modulation.

Key words: Continuous theta Burst Stimulation, ICF, cortical Excitability, repetitive transcranial magnetic stimulation, SAI.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYETHAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	
vi	
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS)	4
2.1.1. İstirahat Motor Eşik (iME) ve Aktif Motor Eşik (aME)	9
2.1.2. Kortikal Sessiz Süre (KoSS)	10
2.1.3. Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (SAİ)	11
2.1.4. Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon (SICI)	13
2.1.5. İntrakortikal Fasilitasyon (ICF)	13
2.1.6. Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım (“repetitif TMS”; rTMS)	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. Bireylerin Seçilmesi ve Çalışma Tasarımı	16
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	16
3.1.2. Olguların Dışlama Kriterleri	16
3.2. Çalışma Düzeni, Uyarım ve Kayıt Ekipmanı	17
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61

8. EKLER	67
EK 1. Etik Kurul Onayı	67
EK 2. Orjinallik Ekran Çıktısı	68
EK 3. Dijital Makbuz	69
9. ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1.DI	: Birinci Dorsal İnterosseus
CBI	: Serebellar İnhibisyon
EMG	: Elektromiyografi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
ICF	: İntrakortikal Fasilitasyon
IME	: İstirahat Motor Eşik
ISI	: Uyarımlar Arası Süre (Interstimulus Interval)
KoSS	: Kortikal Sessiz Süre
LAI	: Uzun Latanslı Afferent İnhibisyon
LICI	: Uzun Latanslı İntrakortikal İnhibisyon
LIHI	: Uzun Latanslı İnterhemisferik İnhibisyon
LTD	: Uzun Dönem Depresyon
LTP	: Uzun Dönem Potansiyelizasyon
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyel (Motor Evoked Potentials)
N20	: Primer Somatosensoriyel Korteks Kaynaklı Median Sinir Kortikal Potansiyel
rTMS	: Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım (Repetitive Transcranial magnetic stimulation)
SAI	: Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon
SEP	: Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel (Somatosensorial Evoked Potentials)
SICI	: Kısa Latanslı İntrakortikal İnhibisyon
SICF	: Kısa Latanslı İntrakortikal Fasilitasyon
SIHI	: Kısa Latanslı İnterhemisferik İnhibisyon
TES	: Transkraniyal Elektrik Uyarım (Transcranial electric stimulation)
TMS	: Transkraniyal Manyetik Uyarım (Transcranial magnetic stimulation)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1 The Magstim® BiStim ² - Magstim TMS stimulator	17
1.2 NEURO-MEP-MICRO D 2 Kanallı taşınabilir EMG ve NCS Sistemi	18
1.3 8 şekilli D70 Remote bobin (“coil”)	18
1.4 LazerFix Cihazı	20
2.1 Pre-KoSS _{MSüre} ve Pre-KoSS _{RSüre} trase örneği	27
2.2 Rektifiye edilmiş Pre-KoSS ve ortalamasının trase örneği	28
2.3 Pre-SAI_MEP _{Test} , Pre-SAI_MEP _{Koşul} trase örneği	29
2.4 Pre-SICI_MEP _{Test} , Pre-SICI_MEP _{Koşul} trase örneği	31
2.5 Pre-ICF_MEP _{Test} , Pre-ICF_MEP _{Koşul} trase örneği	32
3.1 Post-N20 trase örneği	34
3.2 Rektifiye edilmiş Post-KoSS ve ortalamasının trase örneği	36
3.3 Post-SAI_MEP _{Test} , Post-SAI_MEP _{Koşul} trase örneği	37
3.4 Post-SICI_MEP _{Test} , Post-SICI_MEP _{Koşul} trase örneği	39
3.5 Post-ICF_MEP _{Test} , Post-ICF_MEP _{Koşul} trase örneği	40
4.1 N20 _{Lat} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	43
4.2 N20 _{Amp} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	44
4.3 KoSS _{MSüre} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	45
4.4 KoSS _{RSüre} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	46
4.5 SAI değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	47
4.6 SICI değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	48
4.7 ICF değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi grafiği	50
5.1 SAI için olası yollar	56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1.1 Demografik Veriler	25
2.1 Pre-N20 _{Lat} ve Pre-N20 _{Amp} değerleri	26
2.2 Pre-KoSS _{MSüre} ve Pre-KoSS _{RSüre} değerleri	27
2.3 Pre-SAI_MEP _{Test} , Pre-SAI_MEP _{Koşul} ve Pre-SAI değerleri	29
2.4 Pre-SICI_MEP _{Test} , Pre-SICI_MEP _{Koşul} ve Pre-SICI değerleri	30
2.5 Pre-ICF_MEP _{Test} , Pre-ICF_MEP _{Koşul} ve Pre-ICF değerleri	32
3.1 Post-N20 _{Amp} ve Post-N20 _{Lat} değerleri	33
3.2 Post-KoSS _{MSüre} ve Post-KoSS _{RSüre} değerleri	35
3.3 Post-SAI_MEP _{Test} , Post-SAI_MEP _{Koşul} ve Post-SAI değerleri	37
3.4 Post-SICI_MEP _{Test} , Post-SICI_MEP _{Koşul} ve Post-SICI değerleri	38
3.5 Post-ICF_MEP _{Test} , Post-ICF_MEP _{Koşul} ve Post-ICF değerleri	40
4.1 Normallik Test Sonuçları	41
4.2 Logaritmik Dönüşüm Normallik Test Sonuçları	42
5.1 N20 _{Lat} ve N20 _{Amp} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi	43
5.2 KoSS _{MSüre} ve KoSS _{RSüre} değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi	45
5.3 SAI değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi	47
5.4 SICI değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi	48
5.5 ICF değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi	49
6.1 Kullanılan test uyaranlarının MEP yanıtlarının karşılaştırılması	51

1. GİRİŞ

Motor korteksin temel geri beslenme kaynaklarından olan somatik-duyusal girdileri taşıyan periferik yollar kortikal motor bölgelere projekte olur. Duyusal-motor entegrasyon, duyusal girdinin santral sinir sistemi tarafından entegre edildiği ve motor programının yürütülmesinde kullanıldığı süreçleri kapsar. Duyusal-motor entegrasyon sırasında periferik duyusal girdilerce kortikal uyarılabilirlik modüle edilmektedir. İstimli hareketler sırasında kas içciklerinden, eklemlerdeki reseptörler ve diğer periferik duyusal reseptörlerden kaynaklanan periferik girdilerin, amaçlanan motor eylemle ilgili kortikal motor temsil alanlarının uyarılabilirliği üzerinde düzenleyici etkileri vardır. Yine bu periferik girdilerce, çevresel inhibisyon ile hedeflenen motor eylemle ilgisiz ancak yakın kortikal bölgelerin uyarılabilirliği de değişmektedir. Diğer yandan periferik bir sinirin cilt üzerinden non-invazif bir şekilde elektriksel uyarımı ile zamansal olarak kontrol edilebilir somatosensoriyel girdiler oluşturulabilmektedir. Bu şekilde, temel olarak arka kordon medial lemniskal derin duyu yolları ile talamusa ve buradan da talamusun bağlantısal olarak ilişkili olduğu diğer subkortikal ve kortikal beyin bölgelerinde bu duyusal girdiler ile duyusal-motor entegrasyonda değişiklikler oluşturmak mümkündür.

Duyusal-motor entegrasyon, motor programının yürütülmesinde duyusal girdinin santral sinir sistemi tarafından entegre edildiği süreçleri kapsar. Motor eylemin gerçekleştirildiği fizyolojik süreçler sırasında, çevresel duyusal girdiler ile motor eylemle ilgili modülasyonlar gerçekleşmektedir. Bu modülatör etkiler sayesinde motor komutların amaca uygunluğu daha ince bir şekilde ayarlanabilmekte ve yeni gelişen çevresel koşullara uyum sağlanabilmektedir. Bu etkiler temel olarak eksitator nöronlar üzerine çoğu inhibitör etkiye sahip, ara nöronlar aracılığı ile gerçekleşmektedir (1, 2). Kortikal uyarılabilirlik olarak isimlendirilen bu modülatör etkilerin anlık-kısa süreli olabildiği gibi, uzun süreli deneyimler ile daha kalıcı olarak da yani plastisiteye neden olarak da gerçekleştiği bilinmektedir (2, 3). Yeni motor becerilerin öğrenilmesi gibi fizyolojik durumlar ile inme, periferik sinir hasarı veya distoni gibi patolojik durumlarda duyusal-motor entegrasyonda, adaptif-maladaptif

olarak plastik değisiklikler gerçekleşmektedir. Duyusal-motor korteks plastisitesinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması temel nörobiyolojik bir öneme sahip olup, motor öğrenme gibi fizyolojik süreçlerin yanı sıra beyin hasarı sonrası düzelmeyi sağlamaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi için de bir gerekliliktir. Duyusal-motor entegrasyon ile plastisitenin ve hem fizyolojik-adaptif değişikliklerin hem de patolojik-maladaptif değişikliklerin anlaşılmasında kortikal uyarılabirlik değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

Kortikal uyarılabilirliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntem hedeflenen kortikal bölgelerde geçici nöronal aktivite oluşturan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile gerçekleştirilen çalışmalardır. Beynin farklı bölgeleri arasındaki anatomik ve işlevsel bağlantıların, nöral bir sistemin diğerleri üzerine olan etkilerinin anlaşılmasında TMS girişimsel olmayan, zamansal çözünürlüğü yüksek, *in vivo* ve güvenli bir elektrofizyolojik yöntemdir. TMS çalışmaları ile çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda kortikal uyarılabilirliği belirleyen nörotransmitter ve reseptörleri ile ilgili objektif veriler elde edilebilmektedir.

TMS ile tekli uyarım esnasında koil ile primer motor korteks üzerinden doğrudan veya dolaylı olarak piramidal sistem nöronları uyarılır ve inen kortikospinal aksiyon potansiyeli yayılımına neden olur. Motor korteks (M1) üzerine uygulanan tek bir manyetik uyarımın, kortikospinal ve kortikobulber motor yollarının fonksiyonel bütünlüğünü değerlendiren, uyarılan motor kortikal alan ile ilişkili kaslarda kasılma yaratan bu motor uyarılmış potansiyeller ("*Motor Evoked Potentials*": MEP) yüzey elektrotları ile kolayca kaydedilir. Uyarı ile sadece eksitator kortikal ara nöronlar değil, aynı zamanda inhibitör ara nöronlar da uyarılır (2, 3).

Tekli TMS uyarımlarının yanı sıra, repetitif TMS (rTMS) uyarımları ile hedeflenen beyin bölgeleri uyarım parametrelerine bağlı olarak kortikal uyarılabilirliği, arttırarak veya azaltarak modüle edilebilir. rTMS bu özelliği ile kortikal uyarılabilirliği değerlendirilmesi kadar, farklı patolojik durumlar için terapötik bir kullanım aracı olabilmektedir. Santral sinir sisteminde sinaptik iletimin etkinliği repetitif elektriksel uyarım ile modüle edilebilmektedir. Bu etki sinaptik bağlantılardaki 'longterm potentiation' (LTP) ve 'depression' (LTD) fenomenine bağlı gelişir ve rTMS sinaptik bağlantılarda benzer etki gösterir. Kortikal alanlar üzerine uygulanan rTMS, uyarım şiddeti, frekansı, sayısı, süresi ve seans sayısı bağlı olarak uyarılan beyin bölgesinde inhibitör veya eksitator etki oluşturmaktadır. Kortikal uyarılabilirlikte yarattığı değişiklikler ile rTMS bir nöromodülasyon tekniğidir. Tek bir seans için bu değişikliklerin süresi dakikalardan saatlere kadar uzayabilmektedir.

rTMS sonrası bu zaman penceresinde, TMS ile gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmaları ise, modüle edilen ipsilateral veya kontralateral beyin bölgelerinin primer motor korteks üzerine projeksiyonları konusunda bilgi vermektedir. Daha uzun seanslar ile rTMS kullanımı, depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk, şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar ile, Parkinson hastalığı, distoni, konuşma ve yutma bozuklukları, tinnitus, ağrı sendromları gibi nörolojik hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. rTMS'nin tekrarlayan seanslar ile elde edilen günler-haftalar sürebilen kalıcı veya uzun latanslı etkilerinin gen indüksiyonu ve protein sentezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Günümüzde rTMS uygulamalarında en sık kullanılan yöntemlerden birisi, motor becerilerin öğrenilmesi sırasında teta frekansında salınımlardan yola çıkarak geliştirilen '*continuous teta burst stimülasyon*' (c-TBS) uyarım paradigmasıdır (2, 3).

Çalışmamızda, kortikal cTBS uyarımına benzer şekilde, teta burst paterninde periferik bir sinirin elektriksel uyarımı (periferik-cTBS) ile kortikal uyarılabilirlik değişikliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Literatürde, bu cTBS uyarım paterninde elektriksel periferik sinir uyarımı ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (4, 5).

Çalışmamızda, somatosensori periferik elektriksel girdilerin talamokortikal projeksiyonları ile kortikal uyarılabilirlikte, kortikal cTBS uygulamasına benzer etkiler oluşturulabileceği hipotezinden yola çıkılmıştır. Hipotezin değerlendirilmesi için periferik-cTBS uygulaması öncesi gerçekleştirilen somatosensori uyarılmış potansiyeller ve kortikal uyarılabilirlik çalışmaları; kortikal sessiz süre (KoSS), kısa latanslı afferent inhibisyon (*short latency afferent inhibition*: SAI), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (*short interval intracortical inhibition*: SICI) ve intrakortikal fasilitasyon (*intracortical facilitation*: ICF) ölçümleri, periferik-cTBS uygulaması sonrası elde edilen aynı parametrelere ait ölçümler ile karşılaştırılmıştır.

2.1 Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS)

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), 1985 yılında Barker ve arkadaşları tarafından insan beyni korteksini uyarmak için invaziv olmayan, ağrısız bir

nörofizyolojik yöntem olarak tanımlanmıştır (6). Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), insan nöron devrelerini değerlendirmek ve insan bölgesel kortikal uyarılabilirliğini ölçmek için invaziv olmayan bir araç sağlar (7, 8). Tekli bir manyetik uyarımın motor korteks (M1) üzerine uygulanımı ile uyarılan motor kortikal alanla ilişkili kaslardan yüzeysel kayıt elektrotları ile elde edilen MEP'ler aracılığı ile kortikospinal ve kortikobulber motor yollarının fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirilir (9). Yaklaşık 40 yıl önce ortaya çıkışından bu yana, TMS, sıklıkla diğer nörobilimsel yöntemlerle birlikte intrakortikal, kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal etkileşimleri incelemek, beyin aktivitesi ile davranış arasındaki nedensel ilişkileri değerlendirmek ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların semptomlarının ve patofizyolojisinin nörofizyolojik alt yapısını araştırmak için kullanılmıştır (7, 8, 10, 11). Başlangıçta, TMS kortikal motor alanları lokalize etmek, intrakortikal nöronal yapıların fonksiyonel bütünlüğünü göstermek ve santral ve periferik motor iletim yollarının işleyişini araştırmak için deneysel amaçlı kullanılmaktayken; daha sonra santral sinir sistemi içindeki lezyon seviyesinin lokalizasyonu için tanısal amaçlı ve beyin aktivitesini uygulama süresinin ötesinde modüle etme kapasitesine sahip olan rTMS olarak depresyon, obsesif-kompulsif bozukluklar, ağrı sendromları, migren, distoni ve tremor gibi çeşitli patolojik durumların tedavisi ile santral sinir sistemi travmaları veya inme gibi çeşitli sinir sistemi bozukluklarının sekelleri olan hastalar için etkili bir rehabilitasyon yöntemi olarak kullanılmaktadır (12-14).

TMS, Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon ilkesi yoluyla beyinde elektrik akımlarını indükler (15). Bir tel bobinden gönderilen elektrik akımı uyarım bir manyetik alan oluşturur, bu manyetik alanın değişim hızı, yakındaki bir iletkende ikincil akımın indüklenmesini sağlar. TMS'de, en yüksek güce ulaşan ve kısa bir süre içinde (<1 ms) sıfıra düşen bir elektrik uyarımı, TMS bobini içindeki iletken kablolar aracılığıyla gönderilir. Bu akımın hızlı dalgalanması, bobinin düzlemine dik bir manyetik alan üretir ve bu alan benzer şekilde zamanla yükselir (1 Tesla'dan yaklaşık 2,5 Teslaya kadar) ve hızla düşer. Bobin yüksek voltaj (400-3000 Volt) ve yüksek akım (4000-20.000 Amper) ile 1 milisaniyeden kısa bir süre için 1-2.5 Tesla şiddetinde manyetik alan oluşturma kapasitesine sahip bir kapasitör ile uyarım sağlar (16). Bobin kişinin başına tanjansiyel olarak tutulduğunda; hızla dalgalanan bu manyetik alan, deneğin kafa derisi ve kafatasından geçer ve beyinde, bobinin düzlemine paralel ancak

orijinal akımın ters yönünde indüklenen ikincil bir akıma neden olur. Bu nedenle, TMS en iyi şekilde "elektromanyetik indüksiyon yoluyla beynin elektrotsuz elektrik uyarımı" olarak kavramsallaştırılabilir (17, 18).

Elektromanyetik indüksiyon ters (*inverse*) küp yasasına uyar: yani, orijinal akımdan uzaklık arttıkça manyetik alanın gücü üstel olarak azalır. Böylece beyinde indüklenen akım da bobinden uzaklaştıkça hızla azalır. Bu nedenle, TMS stimülasyonunun çoğunluğu beynin dış bükeyliği üzerindeki yüzeysel katmanlarla sınırlıdır (kafa derisinden 1,5-2 cm derinlikte) (19). Dairesel bobin kafa derisine düz olarak yerleştirilirse, akım hem bobine hem de beyin yüzeyine paralel bir düzlemde gözlenir (20). TMS ile bu düzlemde yatay olarak yönlendirilmiş nöronlar aktive olur. Hücre düzeyinde uyarım ise hücre gövdesinde değil, aksonlarda gerçekleşir. Çünkü hücre gövdesi, aksonlara göre daha yüksek uyarım eşiğine sahiptir (21). Bobin motor korteks üzerine yerleştirildiğinde daha çok kortikal internöronların uyarımı sonrası piramidal nöronların aktivasyonu ile kortikospinal inen aksiyon potansiyeli yayılımı sağlanır. TMS tarafından indüklenen santral kortikospinal uyarım sonucu, spinal motor nöron aktivasyonu, kas göbeğine yerleştirilen yüzey elektrotları kullanılarak kaydedilen EMG'de MEP olarak ölçülebilmektedir. Primer motor kortekse tekli stimülasyon uygulandığında, kontralateral kas aktivitesini indükleyebilir ve elektromiyografi (EMG) tarafından MEP'ler olarak kaydedilebilir. MEP özellikleri kullanılan bobinin şekli, açısı ve skalp üzerindeki yerleşimi, uyarımın şiddeti, sıklığı ve uyarımlar arası zaman aralığı, ölçüm yapılan kasın istirahatte veya kasılı durumda oluşu, bireyin uyanıklığı, kullanılan ilaçlar gibi birçok durumdan etkilenir (22).

Mevcut TMS cihazları ve bobinleri ile daha derin beyin stimülasyonuna izin veren teknikler mevcut olmasına rağmen, beynin bobin düzlemine daha yakın olan yüzeysel alanları her zaman daha derin beyin bölgelerine göre daha büyük indüklenen akımlara maruz kalacaktır (19, 23, 24).

TMS tarafından beyinde indüklenen akımlar öncelikle beynin kortikal yüzeyine paralel olarak akar (bobin kafa derisine teğet olarak tutulduğunda). Bununla birlikte, tam olarak hangi nöral elemanların TMS tarafından aktive edildiği belirsizliğini korumaktadır ve farklı beyin bölgeleri ve farklı denekler arasında değişkenlik gösterebilir. Kortikal motor nöronların dolaylı olarak yani uyarılma eşiği daha düşük olan kortikal ara nöronlar (internöron) aracılığı ile uyarıldığı

düşünülmektedir (25). Primer motor kortekse tek bir manyetik uyarı verildiğinde, servikal omurilik düzeyinde kortikospinal yolağında inen dalgalar kaydedilmiştir. Hayvan çalışmalarında da kortikal yüzeyin doğrudan uyarılmasından sonra benzer dalgalar piramidal yollarda kaydedilmiştir (26). Bu dalgalar başlangıç latanslarına göre sınıflandırılmışlardır. İlk dalga kortikospinal yolağın motor nöronunun doğrudan uyarımı ile oluştuğu için buna direk dalga (*Direct, D-wave*) adı verilmiştir. Daha sonraki dalgalar 1.2-2 milisaniye aralıklarla izlenir ve piramidal nöronlara yansıyan farklı intrakortikal nöronlar seti aracılığıyla dolaylı trans-sinaptik kortikospinal uyarımdan kaynaklanır. Bunlar indirek dalgalar (*Indirect, I-wave*) olarak adlandırılır ve yüksek derecede senkronizasyona işaret eden aralıklarda oluşmaktadırlar. Sonuçta TMS'nin etkisi, indüklenen akım ile etkilenen beyin dokusu (hem spesifik yapısı hem de aktivasyon durumu açısından) arasındaki etkileşim olarak kavramsallaştırılabilir. Bu nedenle sadece sinir yapılarının anatomisini değil aynı zamanda TMS'den etkilenen sinir elemanlarındaki aktivite durumunu da dikkate almak önemlidir (27).

TMS'nin farklı *pulse* modelleri ve süreleri aracılığıyla elde edilen fonksiyonel parametreler değişebilir. Tekli TMS uyarım ("*single-pulse TMS*") paradigmaları, belirli bir kortikal konuma uygulanan izole ve modüle edilmiş uyarımları kullanır. Tekli TMS uyarım paradigmaları, her bir uyarıma verilen kortikal reaksiyonun tanısal ve araştırma amaçlı ölçümü için faydalıdır (28-30). Tekli TMS stimülasyonu kullanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli parametreler arasında kortikal konum, uyarım yoğunluğu ve yanıt ölçümü yer alır. Primer motor korteksin tekli TMS stimülasyonu ile elde edilen MEP'ler TMS etkisinin nicelikselleştirilmesinde görev yapar; haritalama ve diğer protokollerde de temel ölçüm değeri olarak kullanılır. Tekli uyarım ile ölçülebilen parametreler arasında; istirahat ve aktif motor eşik, belirli bir uyarım şiddetinde oluşturulan MEP genliği ve latansı, rekrutman eğrisi, santral motor iletim zamanı, sessiz periyod ve kortikal haritalama bulunmaktadır (31).

Eşleştirilmiş uyarım ('*Paired pulse TMS: ppTMS*) TMS paradigmaları, yakın arka arkaya iletilen iki ayrı uyarımı kullanır. Her uyarım aynı kortikal bölgeye veya ayrı bölgelere uygulanabilir ve bunların işlevsel bağlantılarını değerlendirmek için kullanılabilir (31, 32). Bu çalışmalarda test stimulusu (TS) ve koşullayıcı stimulus (KS) mevcuttur. Eşleştirilmiş uyarım paradigmalarında, ilk (veya koşullandırma) uyarımın kortikal etkileri, ikinci (veya test) uyarımın etkisindeki değişiklikler yoluyla

ölçülebilir. Her iki uyarımın etkileri, benzersiz yoğunluklarına ve (uyarımlar arası interval süresi) interstimulus intervalin (ISI) süresine bağlı olacaktır (31, 33). Eşleştirilmiş uyarım paradigmaları, sağlıklı deneklerde ve hastalarda kortikal uyarılma/inhibisyon oranının incelenmesinde faydalıdır. Eşleştirilmiş uyarım stimülasyonunu kullanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli parametreler arasında kortikal konum, koşullandırma ve test uyarım yoğunlukları ve uarımlar arası interval süresi yer alır (31, 33). ppTMS uyarımı ile; intrakortikal fasilitasyon (ICF), uzun latanslı intrakortikal inhibisyon (LICI), uzun latanslı interhemisferik inhibisyon (LIHI), uzun latanslı afferent inhibisyon (LAI), kısa latanslı afferent inhibisyon (SAI), kısa latanslı intrakortikal inhibisyon (SICI), kısa latanslı intrakortikal fasilitasyon (SICF), kısa latanslı interhemisferik inhibisyon (SIHI) ve serebellar inhibisyon (CBI) gibi protokoller oluşturulmuştur (17). Çalışmalar, ppTMS ölçümlerinin özellikle intrakortikal süreçlere ilişkin bir değerlendirme sağladığını göstermiştir. ppTMS protokolleri dahilinde eşik altı bir KS'nin, herhangi bir inen vole oluşumuna neden olamayacağını, MEP ortaya çıkarmak için yetersiz olduğu gösterilmiştir. Buna göre ppTMS inhibisyonunun muhtemelen motor korteks içindeki sinaptik inhibisyonun sonucu olduğu sonucuna varılmıştır (34). Ek olarak, TS'ye motor yanıtı baskılayabilen koşullandırma uyarılarının, kortikospinal yol boyunca daha distal aktivasyonu uyardığı düşünülen, spinal H-refleksi veya transkraniyal elektriksel anodal uyarı yanıtı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterilmiştir (11, 35). Bu nedenle, ppTMS uzun süredir intrahemisferik, interhemisferik veya özellikle kortikokortikal devre değerlendirmesi için bir araç olarak kabul edilmektedir. Aynı kortikal bölgeye uygulanan bir çift uyarı ile etkinleştirilebilecek en az dört kortikokortikal devre vardır. Bunlar iki inhibitör devreyi içerir: kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI) ve uzun aralıklı intrakortikal inhibisyon (LICI) ve ayrıca iki fasilitator devre: ICF ve kısa aralıklı intrakortikal fasilitasyon (SICF). Ek olarak, TS'nin uygulanması sıklıkla belirli bir motor kortikal bölgeye sabit kalırken, KS'nin konumu, kontralateral motor korteks, serebellum ve periferik sinirler de dahil olmak üzere daha uzak kökenli devreler yoluyla motor kortikal aktivitenin inhibisyonunu veya kolaylaştırılmasını tetikleyecek şekilde değiştirilebilir. Bu devreler sırasıyla hemisferik inhibisyon (IHI), serebellar inhibisyon (CBI) ve kısa (SAI) veya uzun gecikmeli afferent inhibisyon (LAI) yollarına karşılık gelir.

Tekli TMS uyarımında, kortikospinal sistemin uyarılabilirliği ve bütünlüğü hakkında bilgi sağlayabilirken, ppTMS'de kortikokortikal bağlantıların uyarılabilirliği ve bütünlüğü hakkında bilgi sağlayabilir (7, 8, 14).

Repetitif TMS (rTMS) paradigmaları, stimülasyon süresini aşan kortikal etkileri tetiklemek için uyarım dizilerini kullanır (17). Eşleştirilmiş uyarımda olduğu gibi, stimülasyon yoğunluğu, stimülasyonun sıklığı, dizilerin genel süresi ve bunların düzeni (aralıklı veya sürekli burst) her bir rTMS protokolünün etkisini belirler. Birkaç dakika süreyle uygulanan düşük frekanslı rTMS (tipik olarak 1 Hz), tipik olarak stimülasyon dizisinin yaklaşık yarısı kadar süren bir süre boyunca stimülasyon konumundaki kortikal aktivitenin baskılanmasına yol açacaktır (36). Yüksek frekanslı rTMS (tipik olarak >5 Hz), mevcut güvenlik yönergelerine uymak ve komplikasyonları (özellikle nöbetin tetiklenmesi) önlemek için tipik olarak duraklamalarla kesintiye uğrayan patlamalarda uygulanır (37).

2.1.1. İstirahat Motor Eşik (iME) ve Aktif Motor Eşik (aME)

Kortikospinal yolun uyarılabilirlik düzeyi hakkında bilgi elde etmek amacıyla genellikle motor eşik (ME) kullanılmıştır. Genellikle diğer TMS protokolleri için de temel bir uyarılabilirlik ölçüsüdür. MT, hedef kasta; dinlenme halindeki istirahat MT'si (iME, rMT; resting MT)) veya istemli kasılma sırasında aktif MT (aMT) olarak tanımlanabilir.

İstirahat motor eşik, istirahatteki kasta kayıt alınırken ardışık 10-20 uyarımın yarısında yaklaşık 50-100 μ V amplitüdünde bir MEP yanıtı ortaya çıkarmak için gereken en düşük uyarım şiddeti olarak tanımlanmıştır. iME'nin uyarılabilirliği yansıttığı ileri sürülmektedir (38, 39).

Kayıt alınan kasta maksimal kasının yaklaşık %20'si kadar izometrik kasılma uygulanırken; ardışık 10-20 uyarımın yarısında en az 200 μ V MEP yanıtı ortaya çıkarmak için gereken en düşük uyarım şiddeti ise aktif motor eşik olarak tanımlanır (38, 39). Bunlar nöronal membran uyarılabilirliğini, kortiko-kortikal aksonları ve bunların kortikospinal nöronlarla uyarıcı sinaptik bağlantılarını içerebilir.

2.1.2. Kortikal Sessiz Süre (KoSS)

İlk olarak 1980 yılında Merton ve Morton, transkraniyal elektrik uyarımı (TES) aracılığı ile primer motor korteks üzerinden tek bir uyarım ile istemli kası halindeki kontralateral hedef kasta kaydedilen MEP’i takiben, EMG’de bir baskılanma periyodu tanımlamıştır (40). Bu kortikal olarak indüklenen sessiz periyodun, supramaksimal elektriksel periferik sinir stimülasyonu ile mikst bir sinirin uyarımı sonucu ortaya çıkan daha kısa süreli (40-50 ms) sessiz periyottan farklı bir mekanizma ile ortaya çıktığını öne sürülmüştür (41). Ardından 1985’te TMS’nin kullanılmaya başlanmasından sonra, 1987’de TES’e benzer şekilde, TMS ile kortikal sessiz süre (KoSS) tanımlanmıştır (6). Kortikal sessiz süre, tekli TMS uyarımı (“*single-pulse TMS*”) tekniklerinden biri olup, motor inhibisyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

KoSS kaydı, eşik değerin üzerinde TMS uyarımı yapılarak alınması sebebiyle, motor korteks uyarımı sonucu oluşan MEP yanıtı ile başlamakta olup; daha düşük uyarım şiddetlerinde MEP oluşmadan da ortaya çıkabilmektedir (42). Kası halindeki hedef kasta kayıtlı, TMS ile oluşturulan KoSS çalışmasında MEP yanıtını takiben oluşan baskılanma periyodu olan KoSS’un toplam süresi TMS uyarım şiddeti ve kayıt için hedef kasın seçimi gibi parametrelerle değişmekle birlikte yaklaşık olarak 100-300 ms kabul edilebilir (43, 44). Bu sessiz sürenin ilk 50 ms’lik kısmının periferik sinirin spinal düzeyde inhibisyonu sebebiyle oluştuğu öne sürülmüştür. KoSS’un ilk döneminde izlenen spinal düzeyde olduğu düşünülen inhibisyon; motor korteksten inen liflerin, spinal motor nöronlarda inhibitör postsinaptik potansiyeller üreten spinal inhibitör Ia-internöronlarını aktive etmesi, TMS ile yüksek düzeyde aktive edilen spinal motor nöronların segmental olarak inhibitör *Renshaw* hücrelerinin aktivasyonuna sebep olarak inhibe olması ve spinal motor nöronların refrakterliği TMS ile hedef kasta gerilme sonucu kas içciklerinde Ia-afereentlerdeki aktivitenin azalması ve Golgi tendon organlarında Ib-afereentlerin aktivasyonu ile spinal motor nöronun inhibisyonu gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (45-47). KoSS’un 50 ms’den sonraki bölümünün ise ppTMS kullanılarak kortikal orjinli olduğu öne sürülmüştür (43). Motor korteks üzerinde eksitator ve inhibitör etkilerinden, farklı kortikal devrelerin kaynaklandığı düşünülmektedir (48). Bu kortikal inhibisyon

döneminde, nörotransmitter olarak gama-aminobütirik asit (GABA), dopamin ve seratonin gibi nörotransmitterlerin rolü olduğu ilaç çalışmaları ile kortikal uyarılabilirlik deneyleri sayesinde gösterilmiştir (13, 49, 50). İlaç etkisi ile KoSS uzaması gözlenebileceği gibi bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar da KoSS değişikliklerine neden olabilir. Korteks-bazal ganglia-talamo-kortikal yolağı etkileyen Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve distoni gibi nörolojik hastalıklarda KoSS'un uzadığı bilinmektedir (51). İnme ve epilepsi hastaları ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, epilepsili hastalarda motor korteksi ilgilendiren epileptojenik odak bulunması durumunda ve jeneralize epilepsi hastalarında, inhibitör devrelerin hipereksitabilitesi nedeniyle olduğu düşünülen KoSS uzaması rapor edilmiştir (52, 53).

2.1.3. Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (“*short latency afferent inhibition*”: SAI)

ppTMS çalışmalarında ilk olarak spontan/istemli kas aktivitesinin yokluğunda deneğin İME tanımlanır. KS ve TS'nin yoğunlukları İME'e göre seçilir ve önceden ayarlanmış ISI'lerde eşleştirilmiş uyarım paradigması uygulanır.

ppTMS yöntemlerinden biri olan SAI, 2000 yılında Tokimura ve ark. tarafından gösterilmiştir (54). Bu yöntemde TMS öncesi koşullayıcı olarak periferik sinir elektrik uyarımı kullanılmaktadır. Periferik sinir elektriksel stimülasyonu, TMS'den önce verildiği süreye göre (ISI), inhibisyon veya fasilitasyona sebep olabilir (55). Periferik sinir elektrik uyarımının spino-talamo-kortikal yollar ile somatosensöriyel kortekse (S1) ulaşmasından (median somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller: median SEP, N20 latansı) yaklaşık 2-8 ms sonra verilen manyetik uyarım ile, test MEP genliğinin inhibe olduğu gösterilmiştir. N20 latansı periferik elektriksel uyarım ile oluşan afferent yanıtın primer somatosensöriyel kortekse ulaşmasını ifade eder (56, 57). N20 latansından en az 1 milisaniye sonrasında TMS verildiği zaman SAI elde edilmeye başlanır ve bu etkinin 7-8 milisaniye sonrasına kadar devam ettiği ama maksimum inhibisyonun 3-4 milisaniye sonrasında olduğu bilinmektedir (56). Bu nedenle de SAI protokolünde uyarılar arası sürenin (interstimulus interval-ISI), somatosensöriyel uyarılmış potansiyellerin (SEP) N20

latansına göre belirlenmesi gerekir. N20 üzerine eklenen sürenin S1'den M1'e transkortikal iletim süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

SAI'nin, somatosensoriyel ve motor korteks arasında doğrudan kortikal inhibitör bağlantılar sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir ve sensörimotor uyumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kortikal inhibisyonun SAI oluşum mekanizmasını açıklamada baskın oluşu; SAI ile motor korteksteki kortikospinal output nöronlarına internöronal veya kortikokortikal input sağlayan iletimi temsil eden geç indirek (I) dalgalarının amplitüdünde azalma gözlenmesi sebebiyledir. Ayrıca SAI; SICI ve LICI inhibisyonuna da sebep olur (59, 60). Dolayısı ile SAI, sensorimotor kortikal bütünlüğün ve uyarılabilirliğin nörofizyolojik bir belirteci olarak benimsenmektedir (55).

SAI kayıt alınan kasın kasılı olma durumu, elektrik uyarımın mikst sinir veya kutanöz sinir kaynaklı verilmesi, elektrik uyarımın şiddeti, uyarımın homotopik veya heterotopik verilmesi, TMS uyarım şiddeti gibi faktörlerden etkilenir (55). Kasın istemli kasılması sırasında SAI uygulanırken, istirahate oranla inhibisyonda azalma beklenir (61). Bunun, kasılma sırasında kortikospinal uyarılabilirlikte artış nedeniyle olduğu düşünülmektedir. MEP genliği, kas kasılması sırasında ve hareketin başlangıcından 120 ms öncesine kadar artar (62, 63). Kasılma ile MEP genliğindeki artış sebebiyle, SAI'nin inhibe edici etkisi, istemli kasılma sırasında kortikospinal outputtaki artışla azalabilir. Alternatif bir mekanizma olarak kas kasılması sırasında SAI'nin inhibisyonu, somatosensoriyel uyarılmış potansiyelin (SEP) harekete bağlı modülasyonundan kaynaklanabilir (64).

SAI'nin hangi nöral yollar üzerinden ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemekle birlikte kolinerjik paramedian talamik nukleustan M1'e kadar olan projeksiyonlardaki durumlardan etkilendiği ileri sürülmüştür (65).

Farmakolojik çalışmalar ile SAI'ye aracılık eden nörotransmitterler ve ilgili reseptörleri anlaşılmasına çalışılmaktadır. GABA_A (gama-aminobütirik asit) reseptör agonisti olan benzodiazepinlerin SAI'yi a1 reseptör subuniti aracılıklı olarak azalttığı gösterilmiştir (66). Bu sebeple GABA'nın SAI oluşumunda nörotransmitter olarak rol oynadığı kabul edilmektedir. Muskarinik reseptör antagonistleri ile de asetilkolin azalmasına bağlı olarak SAI'de azalma olduğu gösterilmiştir (65). GABA'nın korteks ve beyin sapında asetilkolin salınımına olan etkisi sebebiyle, asetilkolinin SAI

oluşumundaki rolü için; SAI'nin aktivitesinde GABA tarafından modüle edilen bir kolinerjik yol olması muhtemel olarak düşünülmektedir (67). Ayrıca noradrenalinin de, muhtemelen asetilkolin ve GABA düzeylerine olan etkisi sebebiyle SAI fiziolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (68). Tüm bu farmakolojik çalışmalara binaen, demans ve Parkinson hastalığı gibi dejeneratif nörolojik hastalıklarda SAI'de patofizyolojik olarak, kolinerjik sinapsların azalması sonucu olduğu düşünülen bir inhibisyon meydana geldiği gözlenmiştir. Bu hastalıklarda SAI'nin özellikle kognitif fonksiyon açısından hastalık progresyonunu takip etmek ve fonksiyonel iyileşme sürecini izlemek için kullanılabileceği öne sürülmüştür; hastaların takibinde SAI artışı; sözel bellekte, yürütücü işlevlerde ve görsel-uzaysal becerilerde daha iyi performansla ilişkilendirilmiştir (69).

2.1.4. Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon (SICI)

Kujirai ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanan kısa intervallı intrakortikal inhibisyon (SICI), 1-5 milisaniyelik bir interval ile eşleştirilmiş bir eşik altı ve bir eşik üstü uyarının MEP yanıtındaki inhibisyon olarak bildirilmiştir (11).

Eşik altı uyarının kendisi bir kortikospinal uyarım oluşturmadığı için bu inhibisyonun kortikal seviyede olduğu düşünülmektedir (11). İlk verilen şartlandırıcı (*conditioning*) uyarı, eşik altı olduğu için kendisi bir kortikospinal yolakta bir uyarım oluşturamaz ama sonraki eşik üstü uyarıya ait geç I-dalgalarını baskılayarak etki gösterdiği öne sürülmüştür (70, 71).

Şu anda SICI'nin aksonal refrakterliğin ve düşük eşik GABA-A reseptörü aracılı inhibisyonun ürünü olduğuna inanılmaktadır (12). Bununla birlikte, SICI'nin mevcut olduğu birkaç ayrı ISI'nin farklı davrandığı ve farklı mekanizmaların sonucu olabileceği görülmektedir (15, 17, 28, 72-76). SICI'nın GABA'erjik mekanizma ile oluştuğu öne sürülmüştür ve GABA-A reseptör agonisti Lorazepam'ın SICI'yı ve geç I-dalgalarının inhibisyonunu arttırdığı saptanmıştır (11, 77).

2.1.5. İntrakortikal Fasilitasyon (ICF)

Kujirai ve arkadaşları, ISI süresini değiştirdiklerinde; ISI 10-25 milisaniye arasında iken, SICI ile aynı paradigmayı uyguladıklarında, MEP'te küçük bir

fasilitasyon olduğunu farketmişler (11). İntrakortikal fasilitasyon (ICF) olarak adlandırılan bu fenomenin sebebi kesin olarak saptanamamıştır. Epidural elektrotlar ile yapılan kayıtlamalarda erken ve geç kortikospinal dalgalarda belirgin bir değişiklik yok iken MEP'te fasilitasyon olması; ICF'nin de SICI gibi intrakortikal mekanizmalar ile geliştiğini düşündürmektedir yine de ICF mekanizmaları daha az anlaşılmıştır (34). Her ne kadar artan glutamaterjik aktivitenin bu kolaylaştırıcı devrelerde bir rol oynadığına büyük ölçüde inanılsa da, farmakolojik çalışmalar, NMDA reseptör blokleri dekstrometorfan ile ICF'nin azalması gibi değişken bulgular göstermiştir ancak diğer anti-glutamaterjik ilaçlarla (örn. gabapentin, memantin) hiçbir değişiklik yoktur. Başka bir çalışmada ketaminin etkilerine bakıldığında ICF'de büyük ancak önemsiz bir artış bulunduğu, ICF'de NMDA olmayan reseptöre bağımlı bir glutamaterjik süreç tarafından aracılık ettiği öne sürüldü (32, 36). Benzodiazepinlerin ICF'yi azalttığı ve glutamaterjik ajanların (Memantin, Dextrometorfan, Riluzole) NMDA ve NMDA-dışı reseptörler üzerinden ICF üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (12, 78).

2.1.6. Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS)

rTMS, tek bir kortikal bölge üzerinde aynı yoğunlukta iletilen bir dizi TMS uyarımını ifade eder. rTMS dizilerinin saniye başına pulse frekansı tipik olarak 1 Hz (saniyede bir uyarım) ile 50 Hz (saniyede 50 uyarım) arasında değişir. 1 Hz paradigmlar genellikle birkaç dakikalık bir süre boyunca sürekli olarak uygulanırken, daha yüksek frekanslı paradigmlar genellikle "pattern-desenli" bir şekilde uygulanır: birkaç 100 ms'den birkaç saniyeye kadar duraklamalarla aralanan kısa yüksek frekanslı patlamalar-bursts şeklindedir (79, 80).

rTMS, tekli ve çift-eşleştirilmiş (*paired*) uyarım paradigmlarından yalnızca stimülasyonun sıklığı açısından değil, aynı zamanda korteks üzerindeki etkisi açısından da farklıdır. Genellikle stimülasyon süresinden sonra sürmeyen bir etkiyi oluşturduğu düşünülen tekli veya çift uyarımların aksine, rTMS, stimülasyon süresinden daha uzun süren (fasilitasyon veya inhibisyon) uzun vadeli etkileri indüklemeye kapasitesine sahiptir. Bu etkinin süresi, tek bir rTMS oturumunu takiben birkaç dakika sürebilir veya birkaç ardışık rTMS oturumunu takiben günlerden haftalara kadar sürebilir. rTMS tarafından oluşturulan etkinin yönü, ister fasilitasyon

ister supresyon olsun, büyük ölçüde hem stimülasyonun frekansına (uyarımlar arası aralık-interpulse interval) hem de uyarım dizisinin yapısına (diziler arası aralığın varlığı ve uzunluğu-intertrain interval) bağlıdır. Örneğin, düşük frekanslı (1 Hz) uyarım genellikle (intertrain interval olmadan) diziler arası aralık olmadan sürekli (*continuous*) olarak uygulanırken, yüksek frekanslı (5-25 Hz) stimülasyon çoğunlukla kısa bir süre (1-2 saniye) için uygulanır ve bu sırada hiçbir stimülasyonun uygulanmadığı nispeten uzun diziler arası aralık vardır. Bu iki kategoriyi değerlendirirken, sürekli-continuous düşük-frekanslı stimülasyonun supresyon, yüksek-frekanslı stimülasyon burst'lerinin ise fasilitatör olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır (79, 80). Bu, büyük ölçüde, primer motor kortekse 1 Hz'lik uyarımın ardından periferik kastan kaydedilen motor uyarılmış potansiyelin (MEP) bir süre boyunca supresyonunu gösteren elektrofizyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Benzer şekilde, yüksek-frekanslı uyarımı (10 Hz) takiben MEP bir süreliğine büyümüştür.

Diziler arası intervalin (*intertrain interval*) etkisi belki de en açık şekilde iki tip *Theta Burst Stimülasyonunun* (TBS) zıt etkileriyle gösterilmiştir. TBS, motor kortekse, diziler arası aralık olmaksızın sürekli bir şekilde uygulanabilir. *Continuous Theta Burst* (cTBS) olarak bilinen bu uyarıcı model genellikle sinirsel aktiviteyi baskılamaya yarar.

Çalışmamızda periferik cTBS uygulanımı sonrasında kortikal uyarılabilirlik parametrelerinden, Kortikal Sessiz Süre (KoSS), Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (SAI), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI) ve intrakortikal fasilitasyon (ICF) ölçümlerinde farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, AEŞH-BADEK-2024-146 numaralı 14.02.2024 tarih ile Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki hipotezin oluşturulmasında Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin, hasta ve gönüllülerin elektrofizyolojik testlerinin yapılması, verilerin analizi, sonuçların yorumlanması ve yazılı şekilde bildiriminde Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin, Doç. Dr. Mehlika Panpallı Ateş görev almıştır.

3.1. Bireylerin Seçilmesi ve Çalışma Tasarımı

Bu prospektif kesitsel araştırma Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında, çalışmaya katılmayı onaylayan sağlıklı erişkin gönüllüler dahil edilerek yapılmıştır. Bireylerin tümüne aydınlatılmış onam formu okunup anlatılarak, imzaları alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olması,
- Herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması,
- Çalışmaya katılmaya sağlıklı gönüllü olması olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Olguların Dışlama Kriterleri

- Gönüllü olmama,
- Gebelik olması,
- Demans tanısı almış olmak,
- TMS'nin kontrendike olduğu durumlar (81):
 - a. Kafa travması, geçirmiş nöroşirurjikal operasyon öyküsü olanlar

- b. Gözde ve yüzde metal parçaları olanlar
 - c. Kardiyak pacemaker, kardiyak defibrillatör, koklear implantlar, sinir stimülatörleri, ventriküloperitoneal şant, implante medikasyon pompası olanlar
 - d. Diğer biyomedikal alet (metal protez, holter monitor, anevrizma klipsi) kullanımı olanlar
 - e. Nöbet eşikini düşürücü ilaç kullananlar
 - f. Nöbet anamnezi olanlar
- Kortikal eksitabiliteyi değiştirebileceği düşünülen ilaç kullanımı olanlar olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışma Düzeni, Uyarım ve Kayıt Ekipmanı

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm bireylerin elektrofizyolojik değerlendirmeleri Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Ünitesi TMS Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. TMS uygulaması için *The Magstim® BiStim²-Magstim TMS stimulator* (Magstim Co Ltd, Whitland, UK) (Şekil 1.1), *NEURO-MEP-MICRO 2* Kanallı taşınabilir EMG ve NCS Sistemi (Neurosoft, Ivanovo, Russia) (Şekil 1.2) ve sekiz şeklide fokal uyarım veren *D70 Remote* bobin (“coil”) (Şekil 1.3) kullanılmıştır. Sinyallerin kaydı, amplifikasyonu ve depolanması *NEURO-MEP-MICRO* (Neurosoft, Ivanovo, Russia) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sinyal analizi aynı cihazda, deney bitiminde offline olarak yapılmıştır.



Şekil 1.1: The Magstim® BiStim² - Magstim TMS stimulator



Şekil 1.2: Neuro-MEP-Micro



Şekil 1.3: 8 şekilli D70 Remote bobin (“coil”)

1. Hastalar işlem öncesi TMS kontrendikasyonları için değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterlerini sağlayan sağlıklı bireylerin yaş, boy, bilinen hastalık ve kullandıkları ilaçlar gibi demografik ve tıbbi verileri sadece çalışma ile ilgili hekimlerin ulaşabileceği veri tabanına kaydedilmiştir.
2. Tüm çalışmalar bireyler rahat ve kişi konforuna göre ayarlanabilir, çalışma için tasarlanmış baş, dirsek ve el bileği eklemlerinin sabitlenebildiği bir koltukta oturur pozisyonda gerçekleştirilmiştir.
3. Dominant hemisferin kontralateralindeki I. dorsal interosseus (IDI) kasının ortasına cilt üzerine aktif, tendonunda cilt üzerine referans ve aktif elektrodun proksimaline cilt üzerine toprak Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrotları yerleştirilmiştir. Bireylerin

ön kol ve 2. parmakları bir velcro band ile çalışma koltuğu üzerindeki kolluk aparatına sabitlenmiştir.

4. Posterior-anterior yönlendirilmiş akım tekli TMS uyarımları ile IDI kasından yüzeysel elektrotlar ile kayıtlar alınarak bu kas için maksimum MEP elde edildiği optimal skalp pozisyonu (“hot spot”) bulunmuştur.
5. Saptanan hot spot noktasında TMS bobini çalışma süresince kafa üzerinde sabit tutmak üzere daha önce geliştirilen ve Lazerfix olarak isimlendirilen bir cihaz kullanılmıştır. Bu cihaz ile (Şekil 1.4);
 - a. Kafa üzerine sabitlenen bir çerçeve şeklindeki bandaj üzerine iki ayrı lazer-diyot aparatı yerleştirilmiştir. Bu iki aparata, noktasal ışınım yapan üçer lazer-diyot yerleştirilmiştir. Her bir aparatındaki 3 lazer diyot, yaydıkları doğrusal ışınım bir düzlemden farklı açılar ile geçecek şekilde aralarındaki açı ayarlanmıştır.
 - b. Birinci aparatındaki lazer-diyotlardan çıkan 3 noktasal ışın bireyin tragus bölgesine, ikinci aparatından çıkan ışınlar ise başın üzerinde hedeflenen bölgede bulunan TMS-bobini üzerine düşürülmüştür.
 - c. Böylece uzayda bireyin başı üzerine sabitlenen çerçeveden tragus ve TMS-bobine üzerine düşen üç noktasal lazer ışınımı çarpma noktası oluşturulmuştur. Teorik olarak bu noktalar uzayda tragus ve TMS-bobini üzerinde tek bir düzlemden geçtiği için, bireyin tragus bölgesine (dolayısı ile başına) göre TMS-bobininin lokalizasyonu/oryantasyonu uzayda bu 6 noktanın eşleşmesi ile temsil edilir duruma gelmiştir.
 - d. TMS bobini bu hot-spot noktasında iken, noktasal lazer ışınlarının düştüğü noktalar, tragus ve TMS-bobinine yapıştırılan bir band üzerinde kalem ile işaretlenmiştir.
 - e. TMS uyarımları sırasında TMS-bobinin basit manevraları ile TMS üzerine düşen noktalar ve çerçevenin basit hareketleri ile de tragus üzerine düşen noktalar sabit tutulmaya çalışılmıştır.



Şekil 1.4: LazerFix Cihazı (Sağlıklı Gönüllü izni ile kullanılmıştır.)

6. IDI kası hotspot noktasında gerçekleştirilen 10 uyarımdan en az beşinde 50 mikrovolttan büyük tepe-tepe amplitütte MEP oluşturan en düşük tekli TMS uyaran şiddeti olarak İME parametresi olarak saptandı. Her katılımcı için İME kaydedildi.
7. Kafa üzerinde Lazerfix ile sabitlenen noktada IDI kası hotspot noktasında 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan 10 tekli TMS uyarı şiddeti olarak 1 mV motor eşik değeri (1 mV-MEP) parametresi saptanmıştır.
8. TMS çalışmaları sırasında bireylerin IDI kasındaki aktiviteleri uyarımlardan 100 ms öncesi kaydedilerek bazal EMG aktiviteleri not edilmiştir.

I- Periferik-cTBS öncesi (Pre) gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmaları

1. SEP N20 çalışması ve elde edilen parametreler

Her bir birey için median sinir bilekten düşük şiddetlerden başlanıp saptanan duyuşal eşğin 3 katı uyarım şiddetinde uyarılması ile uyarımın karşı tarafındaki 10-20 sistemine göre C3'e aktif (tüm bireylerde sağ el dominansı mevcuttu), Fz'e referans elektrod ile kortikal potansiyel (N20) bulunmuştur. Elde edilen N20 potansiyelinin latansı (**Pre-N20_{Lat}**) ve tepe-tepe genliği (**Pre-N20_{Amp}**) ölçülmüştür.

2. Kortikal sessiz süre (KoSS) çalışması ve elde edilen parametreler

Bireylerden, *velcro* band ile hareketi engellenmiş 2. parmakları ile maksimum izometrik kontraksiyon ile abdüksiyon hareketi yapmaları istenmiştir. Bireylere amplifikatörün monitöründen EMG sinyalleri izletilerek ve amplifikatörün hoparlöründen dinletilerek saptanan maksimum izometrik kontraksiyonun %30-50'si büyüklüğündeki kontraksiyon düzeyini sürdürmeleri sağlanmıştır. Hedef kasın bu düzeydeki istemli izometrik kasılması sırasında motor kortekse saptanan hotspot noktasından tekli TMS uyarımları uygulanarak KoSS oluşturulmuştur. TMS uyarımından sonra 500 ms süresince kayıt alınmıştır. 5 saniye aralıklarla uygulanan 20 uyarım sonrası elde edilen EMG traseleri rektifiye edilerek ortalamaları alınmıştır. Elde edilen rektifiye edilmiş ortalama KoSS trasesinden

- a. MEP başlangıcından, inhibisyonundan sonra EMG aktivitesinin yeniden başlangıcına kadar olan mutlak (M) süre (**Pre-KoSS_MSüre**)
- b. İstemli EMG aktivitesinde oluşan inhibisyonunun başlangıcından EMG aktivitesinin yeniden başlangıcına kadar olan rölatif (R) süre (**Pre-KoSS_RSüre**) ölçülmüştür.

3. Kısa latanslı afferent inhibisyon (short latency afferent inhibition: SAI) çalışması ve elde edilen parametreler

- 3.1. Her katılımcının bireysel median SEP N20 dalga latansına 2 ms ekleyerek bireysel ISI hesaplanmıştır.
- 3.2. Test MEP yanıtı için, IDI kası hot spot noktasında, elektrik uyarımı olmaksızın 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan uyarım şiddetinde 10 TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması alınarak **Pre-SAI_{MEP}Test** hesaplanmıştır.
- 3.3. Koşullandırılmış MEP yanıtı için median sinirin el bileğinden cilt üzerine yerleştirilen elektrik uyarımı ile daha önce saptanan duyuşal eşğin 3 katı şiddette elektriksel uyarımı ve ardından bireysel olarak hesaplanan ISI sonrası yine 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan uyarım şiddetinde 10

TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması (**Pre-SAI_MEP_{Koşul}**) alınmıştır.

- 3.4. $100 \times [\text{Pre-SAI_MEP}_{\text{Koşul}} / \text{Pre-SAI_MEP}_{\text{Test}}]$ formülü ile elektriksel uyarımın MEP yanıt üzerindeki modülasyonu koşullandırılmış uyarımın test uyarımına yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır (**Pre-SAI**).

4. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (short interval intracortical inhibition: SICI) çalışması ve elde edilen parametreler

- 4.1. Test MEP yanıtı için, IDI kası hot spot noktasında, 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan 10 TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması alınarak **Pre-SICI_MEP_{Test}** hesaplanmıştır.
- 4.2. Koşullandırılmış MEP yanıtı için önce İME'nin %80 uyarım şiddetinde tekli TMS uygulanmış ardından 2 ms ISI ile yine 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan uyarım şiddetinde 10 TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması alınarak **Pre-SICI_MEP_{Koşul}** hesaplanmıştır.
- 4.3. $100 \times [\text{Pre-SICI_MEP}_{\text{Koşul}} / \text{Pre-SICI_MEP}_{\text{Test}}]$ formülü ile elektriksel uyarımın MEP yanıt üzerindeki modülasyonu koşullandırılmış uyarımın test uyarımına yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır (**Pre-SICI**).

5. İnkortikal fasilitasyon (intracortical facilitation: ICF) çalışması ve elde edilen parametreler

- 5.1. Test MEP yanıtı için, IDI kası hot spot noktasında, 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan 10 TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması alınarak **Pre-ICF_MEP_{Test}** hesaplanmıştır.
- 5.2. Koşullandırılmış MEP yanıtı için önce İME'nin %80 uyarım şiddetinde tekli TMS uygulanmış ardından 10 ms ISI ile yine 1 mV'luk ortalama tepe-tepe MEP genliği oluşturan uyarım şiddetinde 10 TMS uyarımı yapılmış ve elde edilen MEP yanıtlarının ortalaması alınarak **Pre-ICF_MEP_{Koşul}** hesaplanmıştır.

5.3. $100 \times [\text{Pre-ICF_MEP}_{\text{Koşul}} / \text{Pre-ICF_MEP}_{\text{Test}}]$ formülü ile elektriksel uyarımın MEP yanıt üzerindeki modülasyonu koşullandırılmış uyarımın test uyarımına yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır (**Pre-ICF**).

II- Periferik-cTBS

Her bir birey için saptanan duyuşal eşiğın 3 katı şiddetinde el bileğinden median sinir, 50 Hz frekansında 3 uyarım bloğunun 5 Hz frekansında tekrarı ile cTBS paterninde 40 saniye süresinde elektriksel olarak uyarılmıştır. Toplamda 600 uyarım uygulanmıştır.

III- Periferik-cTBS sonrası (Post) gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmaları

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmaları periferik elektriksel cTBS uygulaması sonrası aynı şekilde tekrar edilerek aşağıdaki parametreler elde edilmiştir.

1. SEP N20 çalışması

Post-N20_{Lat}, Post-N20_{Amp}

2. Kortikal sessiz süre çalışması

Post-KoSS_{MSüre}, Post-KoSS_{RSüre}

3. Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması

Post-SAI

4. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon çalışması

Post-SICI

5. İtrakortikal fasilitasyon çalışması

Post-ICF

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows ve Mac OS X için bir Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (*Statistical Packages for the Social Sciences; SPSS®*) 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Normallik hipotezini test etmek için Shapiro-Wilk Testi kullanıldı, normal dağılım gösteren veriler için (*Shapiro-Wilk Testi*, $p > 0,05$) eşleştirilmiş örneklem T-Testi (*Paired-Samples T-Test*) kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan veriler logaritmik (Log10) dönüştürülerek normallik analizi tekrarlandı. Sayısal veriler ortanca, nominal veriler ise yüzde (%) olarak sunuldu. Kortikal uyarılabilirlik parametrelerin periferik cTBS öncesi ve sonrasında değerlendirmesinde istatistiksel analiz için eşleştirilmiş örneklem T-testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma sırasında TMS bobinin bireylerde saptanan hotspot üzerinde LazerFix ile sabitliğini test etmek üzere bireylerden elde edilen periferik c-TBS öncesi ve sonrası kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanılan test uyaranlarının (**Pre-SAI_MEP_{Test}** , **Pre-SICI_MEP_{Test}** , **Pre-ICF_MEP_{Test}** , **Post-SAI_MEP_{Test}** , **Post-SICI_MEP_{Test}** , **Post-ICF_MEP_{Test}**) MEP amplitüdüleri kendi aralarında eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Veri

Çalışmaya 11 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. 11 kişinin 7'si (%63,6) erkek, 4'ü kadındır (%36,3). Deneklerin yaş ortancası 29 olarak saptanmıştır (Tablo 1.1).

rTMS'nin sağlıklı bireylerde genel olarak güvenli olduğu kabul edilmekle birlikte literatürde olumsuz yan etkileri de rapor edilmiştir. 2009 ve 2021 yıllarında güvenli olduğu düşünülen parametrelere ilişkin yönergeler sağlayan bir güvenlik konsensus belgesi yayınlandı. rTMS ile ilişkili en şiddetli yan etkinin epileptik nöbet tetikleme riski olduğu; ancak bu durum nadir (%0,1'den daha az risk) olarak kabul edildiği bildirildi (69). Bizim çalışmamızda epileptik nöbet geçiren olmadı, 1 kişi ilaç almasını gerektirmeyen, dinlenme ve uyku ile düzelen hafif baş ağrısı tarifledi.

Tablo 1.1: Demografik Veriler

N (11)	YAS (26-33)
Ortanca	29,000
CİNSİYET	n (%)
Kadın	4 (%36,4)
Erkek	7 (%63,6)

4.2 Periferik-cTBS Öncesi Çalışmalar ve Elde Edilen Parametreler

4.2.1 SEP N20 çalışması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Pre-N20_{Lat}** ve **Pre-N20_{Amp}** değerleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Pre-N20_{Lat} ve Pre-N20_{Amp} değerleri.

	Pre-N20_{Amp} (μV)	Pre-N20_{Lat} (ms)
D1	1400	19
D2	8520	17,1
D3	3510	17,9
D4	7300	18,4
D5	9570	18,9
D6	1950	18,6
D7	3770	17,1
D8	2030	18,3
D9	1650	20
D10	930	18,5
D11	2140	19,4
Ortalama	3888,18	18,47
\pm	\pm	\pm
SS	3094,37	0,88

Amp amplitüd; D denek; Lat latans; N20 primer somatosensoriyel korteks kaynaklı kortikal potansiyel; Pre periferik-cTBS öncesi; SS standart sapma

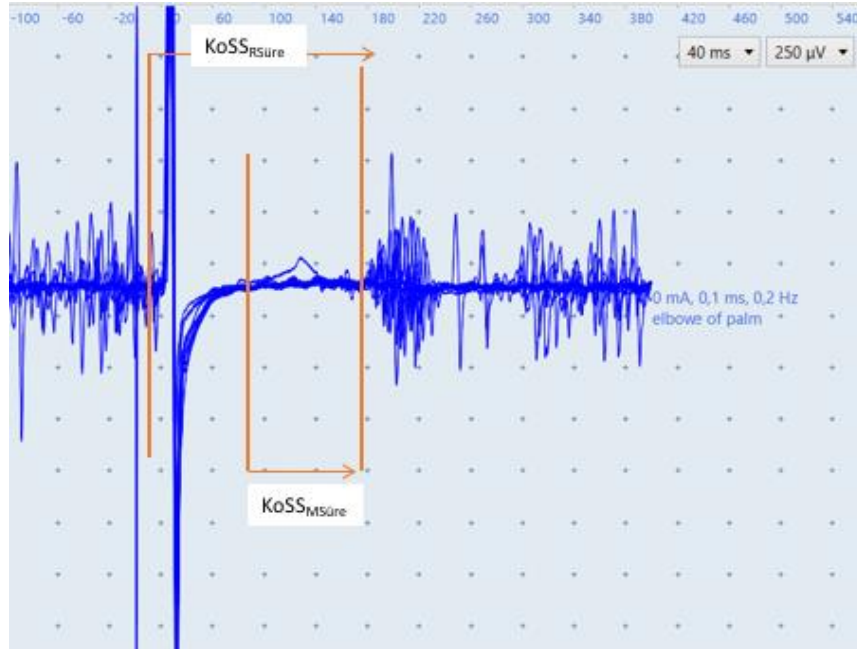
4.2.2 Kortikal sessiz süre çalışması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Pre-KoSS_{MSüre}** ve **Pre-KoSS_{RSüre}** değerleri Tablo 2.2’de verilmiştir. Bir denekten elde edilen **Pre-KoSS_{MSüre}** ve **Pre-KoSS_{RSüre}** trase örneği Şekil 2.1’de ve rektifiye edilmiş trase örneği Şekil 2.2’de sunulmuştur.

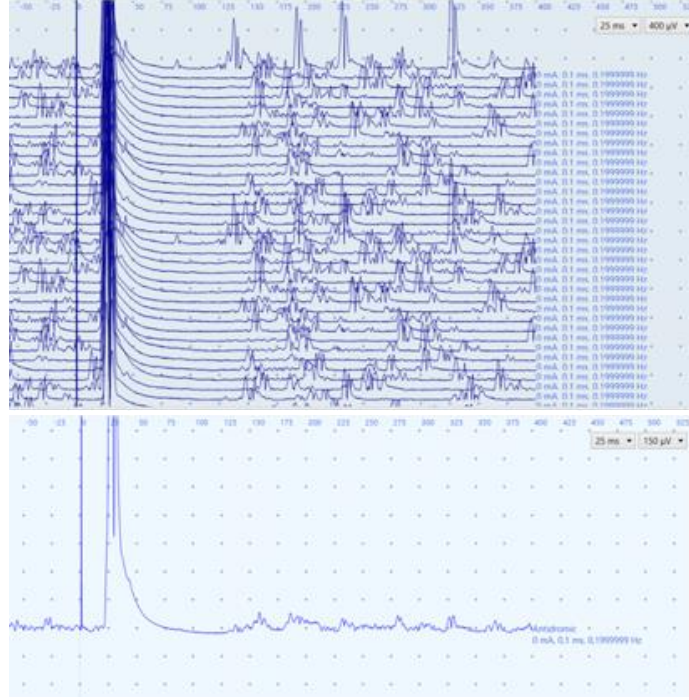
Tablo 2.2: Pre-KoSS_{MSüre} ve Pre-KoSS_{RSüre} değerleri.

	Pre-KoSS _{RSüre} (ms)	Pre-KoSS _{MSüre} (ms)
D1	140,8	100
D2	128	83,6
D3	148	109
D4	154	111
D5	106	74,1
D6	82,5	63
D7	134,9	86,7
D8	117	70,9
D9	111	93,7
D10	116	59,3
D11	144	93,3
Ortalama	125,65	85,87
±	±	±
SS	21,43	17,55

D denek; KoSS kortikal sessiz süre; M mutlak; Pre periferik-cTBS öncesi; R rölatif; SS standart sapma



Şekil 2.1: Pre-KoSS_{MSüre} ve Pre-KoSS_{RSüre} trase örneği



Şekil 2.2: Rektifiye edilmiş **Pre-KoSS** ve ortalamasının trase örneği

4.2.3 Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Pre-SAI_MEP_{Test}**, **Pre-SAI_MEP_{Koşul}** ve **Pre-SAI** değerleri Tablo 2.3'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 2.3'te sunulmuştur.

Tablo 2.3: Pre-SAI_MEP_{Test}, Pre-SAI_MEP_{Koşul} ve Pre-SAI değerleri

	SAI Çalışması		
	Pre-SAI_MEP _{Test}	Pre-SAI_MEP _{Koşul}	Pre-SAI
D1	888,09	367,82	41,42
D2	1232,91	481,91	39,09
D3	1392,09	897,91	64,50
D4	1325,73	190,62	14,38
D5	740,27	65,52	8,85
D6	1077,64	405,55	37,63
D7	1836,27	313,45	17,07
D8	1134,18	242,11	21,35
D9	992,82	428,06	43,12
D10	770,55	164,52	21,35
D11	1504,45	719,27	47,81
Ortalama			32,41459
±			±
SS			17,01404

D denek; Pre periferik-cTBS öncesi; SAI kısa latanslı afferent inhibisyon; SS standart sapma

Şekil 2.3: Pre-SAI_MEP_{Test}, Pre-SAI_MEP_{Koşul} trase örneği

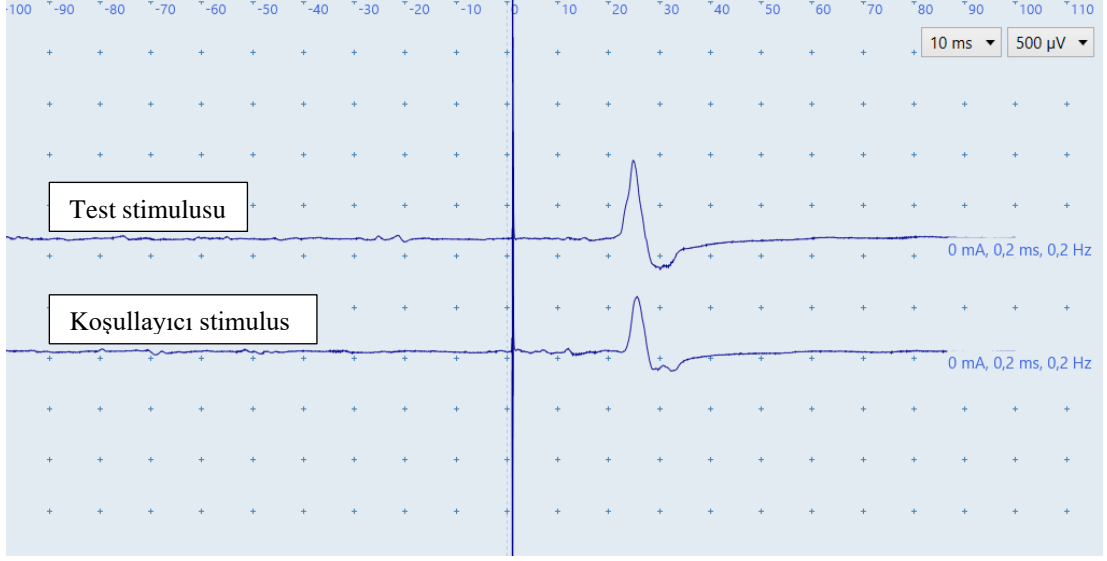
4.2.4 Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon çalışması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Pre-SICI_MEP_{Test}**, **Pre-SICI_MEP_{Koşul}** ve **Pre-SICI** değerleri Tablo 2.4'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 2.4'te sunulmuştur.

Tablo 2.4: Pre-SICI_MEP_{Test}, Pre-SICI_MEP_{Koşul} ve Pre-SICI değerleri.

SICI Çalışması			
D1	Pre-SICI_MEP _{Test}	Pre-SICI_MEP _{Koşul}	Pre-SICI
D2	1383,18	779,00	56,32
D3	2354,55	1057,09	44,90
D4	426,55	302,08	70,82
D5	2164,64	748,09	34,56
D6	1713,36	423,14	24,70
D7	475,00	406,55	85,59
D8	2412,64	526,91	21,84
D9	1956,09	1033,36	52,83
D10	2135,09	1120,85	52,50
D11	865,64	1008,45	116,50
Ortalama	1610,27	414,55	25,74
±			53,30
SS			± 28,88

D Denek; MEP motor uyarılmış (*evoked*) potansiyel; Pre öncesi; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon; SS standart sapma



Şekil 2.4: Pre-SICI_MEP_{Test}, Pre-SICI_MEP_{Koşul} trase örneği

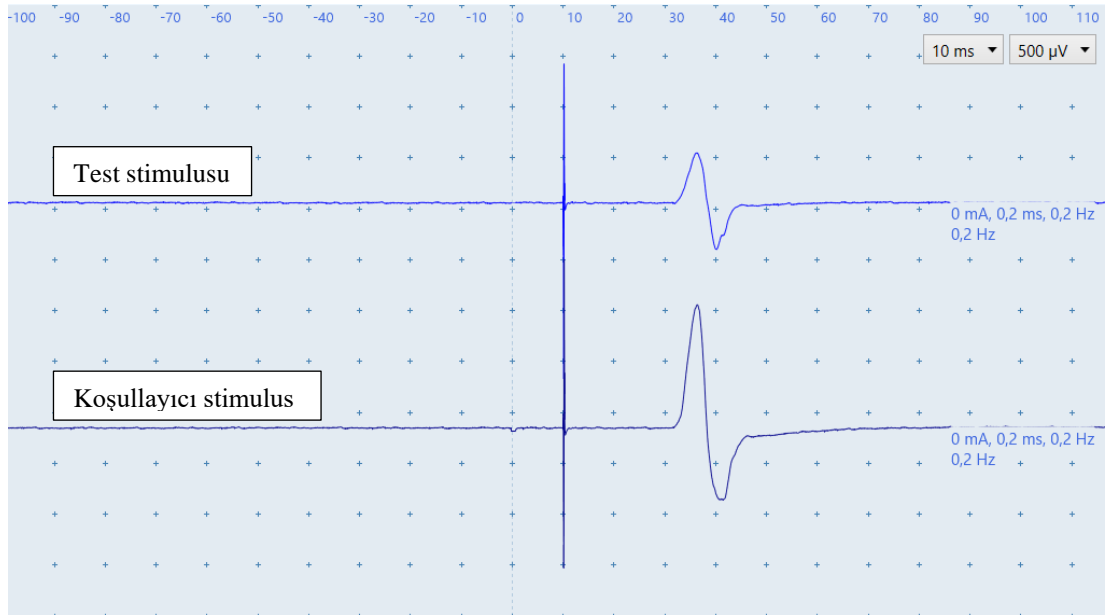
4.2.5 İntrakortikal fasilitasyon çalışması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Pre-ICF_MEP_{Test}**, **Pre-ICF_MEP_{Koşul}**, ve **Pre-ICF** değerleri Tablo 2.5'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 2.5'te sunulmuştur.

Tablo 2.5: Pre-ICF_MEP_{Test}, Pre-ICF_MEP_{Koşul} ve Pre-ICF değerleri.

	ICF Çalışması		
	Pre-ICF_MEP _{Test}	Pre-ICF_MEP _{Koşul}	Pre-ICF
D1	683,18	760,45	111,31
D2	1017,45	1351,73	132,85
D3	833,27	1211,91	145,44
D4	2707,18	5512,45	203,62
D5	1268,55	2360,55	186,08
D6	499,82	1023,64	204,80
D7	2359,91	3106,64	131,64
D8	1110,57	569,64	51,29
D9	1569,91	1177,55	75,01
D10	577,14	1543,55	267,45
D11	922,09	2024,55	219,56
Ortalama			157,19
±			±
SS			65,39

D Denek; MEP motor uyarılmış (*evoked*) potansiyel; Pre öncesi; ICF intrakortikal fasilitasyon; SS standart sapma



Şekil 2.5: Pre-ICF_MEP_{Test}, Pre-ICF_MEP_{Koşul} trase örneği

4.3 Periferik-cTBS Sonrası Çalışmalar ve Elde Edilen Parametreler

4.3.1 SEP N20 çalışması

Periferik-cTBS sonrası gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Post-N20_{Lat}** ve **Post-N20_{Amp}** değerleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 3.1’de de sunulmuştur.

Tablo 3.1: Post-N20_{Amp} ve Post-N20_{Lat} değerleri.

	Post-N20_{Amp} (μV)	Post-N20_{Lat} (ms)
D1	2010	19
D2	6770	17,1
D3	4400	17,9
D4	7370	18,4
D5	2220	18,9
D6	2640	18,6
D7	3340	17,1
D8	2120	18,3
D9	4760	20
D10	740	18,5
D11	1400	19,4
Ortalama	3433,64	18,47
±	±	±
SS	2158,12	0,88

Amp amplitüd; D denek; Lat latans; N20 primer somatosensoryel korteks kaynaklı kortikal potansiyel; Post periferik-cTBS sonrası; SS standart sapma



Şekil 3.1: Post-N20 trase örneği

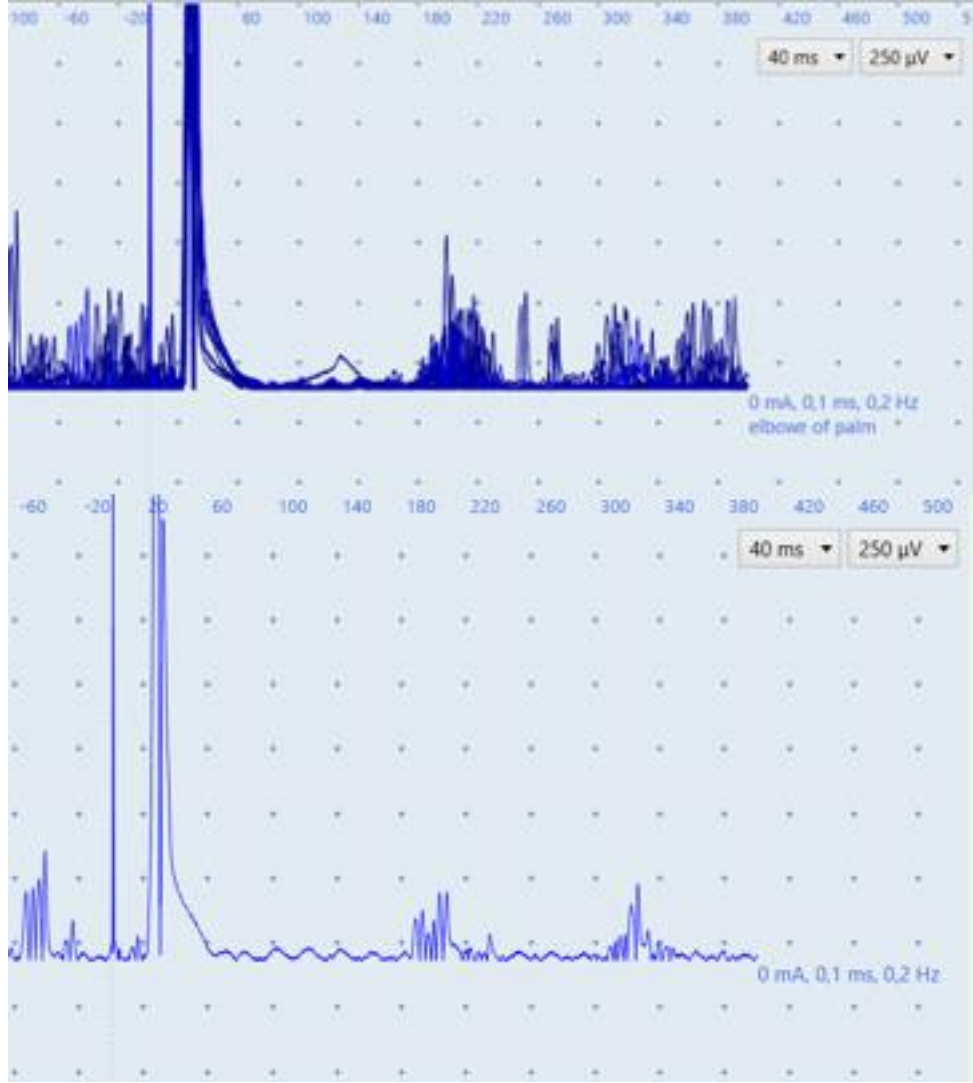
4.3.2 Kortikal sessiz süre çalışması

Periferik-cTBS sonrası gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Post-KoSS_{MSüre}** ve **Post-KoSS_{RSüre}** değerleri Tablo 3.2’de verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 3.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2: Post-KoSS_{MSüre} ve Post-KoSS_{RSüre} değerleri.

	Post- KoSS_{RSüre} (ms)	Post-KoSS_{MSüre} (ms)
D1	167	119
D2	132	96,6
D3	173	119
D4	125	90
D5	83,3	45
D6	94,7	59,3
D7	133	88,4
D8	92,1	48,7
D9	72,8	37,7
D10	160	110
D11	137	95,3
Ortalama	124,54	82,64
±	±	±
SS	34,66	29,95

D denek; KoSS kortikal sessiz süre; M mutlak; Post periferik-cTBS sonrası; R rölatif; SS standart sapma



Şekil 3.2: Rektifiye edilmiş **Post-KoSS** ve ortalamasının trase örneği

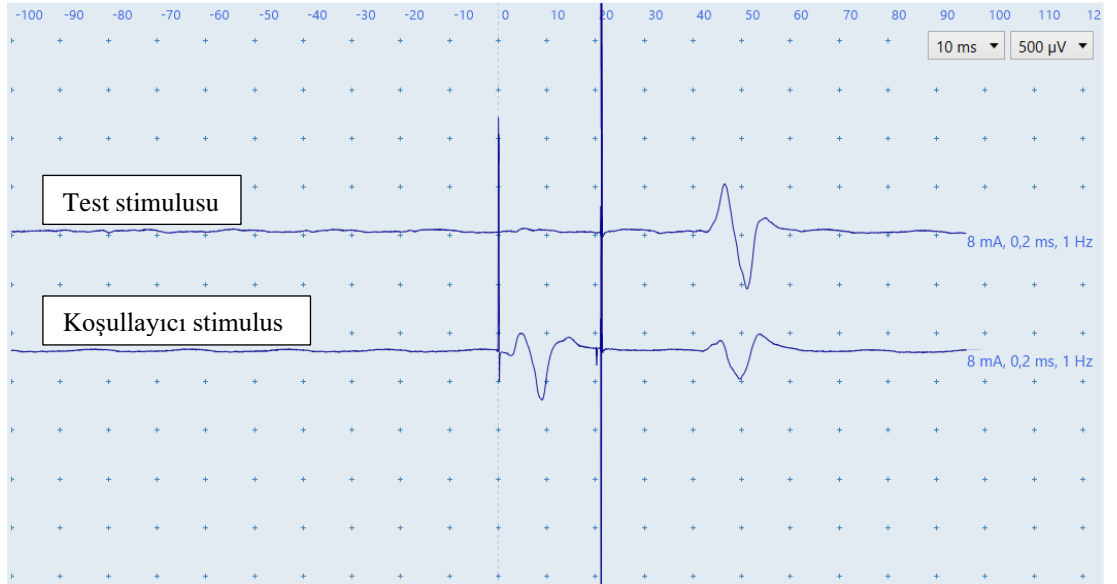
4.3.3 Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması

Periferik-cTBS sonrası gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Post-SAI_MEP_{Test}**, **Post-SAI_MEP_{Koşul}** ve **Post-SAI** değerleri Tablo 3.3'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 3.3'te sunulmuştur.

Tablo 3.3: Post-SAI_MEP_{Test}, Post-SAI_MEP_{Koşul} ve Post-SAI değerleri.

SAI Çalışması			
	Post-SAI_MEP_{Test}	Post-SAI_MEP_{Koşul}	Post-SAI
D1	325,73	504,23	154,80
D2	562,91	415,89	73,88
D3	809,25	548,91	67,83
D4	1753,91	587,18	33,48
D5	785,82	108,98	13,87
D6	1541,00	646,55	41,96
D7	1578,09	625,91	39,66
D8	1555,45	367,09	23,60
D9	1050,64	819,26	77,98
D10	395,38	453,70	114,75
D11	1976,73	880,36	44,54
Ortalama			62,39478
±			±
SS			17,01404

D denek; Pre periferik-cTBS öncesi; SAI kısa latanslı afferent inhibisyon;
SS standart sapma

**Şekil 3.3: Post-SAI_MEP_{Test}, Post-SAI_MEP_{Koşul} trase örneği**

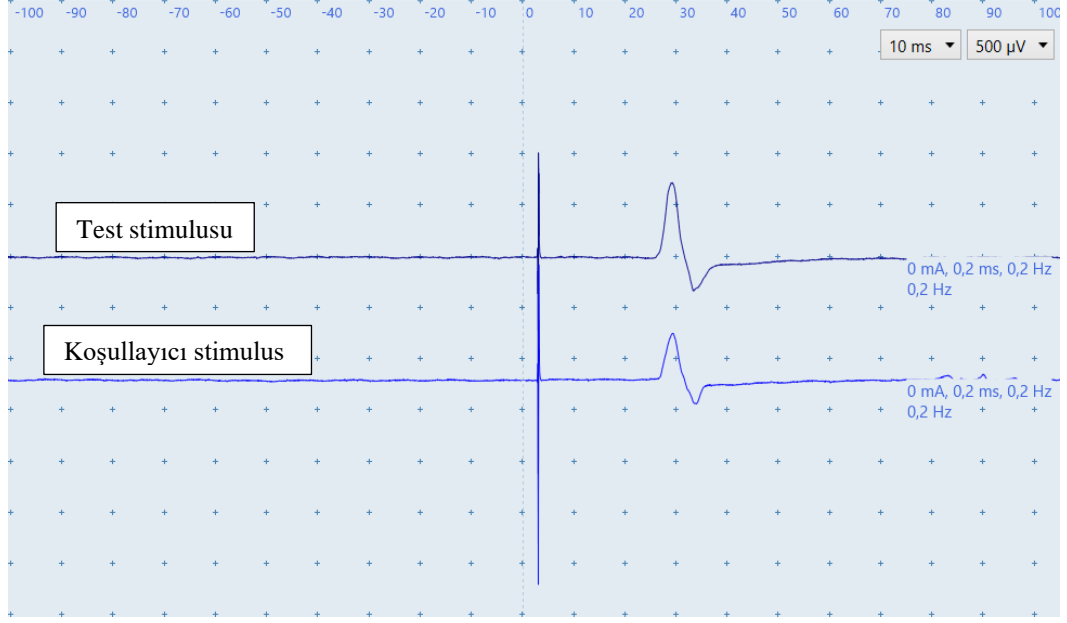
4.3.4 Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon çalışması

Periferik-cTBS sonrası gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Post-SICI_MEP_{Test}**, **Post-SICI_MEP_{Koşul}** ve **Post-SICI** değerleri Tablo 3.4'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 3.4'te sunulmuştur.

Tablo 3.4: Post-SICI_MEP_{Test}, Post-SICI_MEP_{Koşul} ve Post-SICI değerleri.

SICI Çalışması			
	Post-SICI_MEP_{Test}	Post-SICI_MEP_{Koşul}	Post-SICI
D1	797,36	823,55	103,28
D2	2423,27	959,18	39,58
D3	365,55	258,07	70,60
D4	2298,27	1201,55	52,28
D5	1182,91	373,91	31,61
D6	993,18	298,67	30,07
D7	1302,09	314,36	24,14
D8	1936,00	647,73	33,46
D9	965,48	1206,91	125,01
D10	511,09	692,00	135,40
D11	2805,27	998,82	35,61
Ortalama			53,30
±			±
SS			28,88

D Denek; MEP motor uyarılmış (*evoked*) potansiyel; Post sonrası; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon; SS standart sapma



Şekil 3.4: **Post-SICI_MEP_{Test}**, **Post-SICI_MEP_{Koşul}** trase örneği

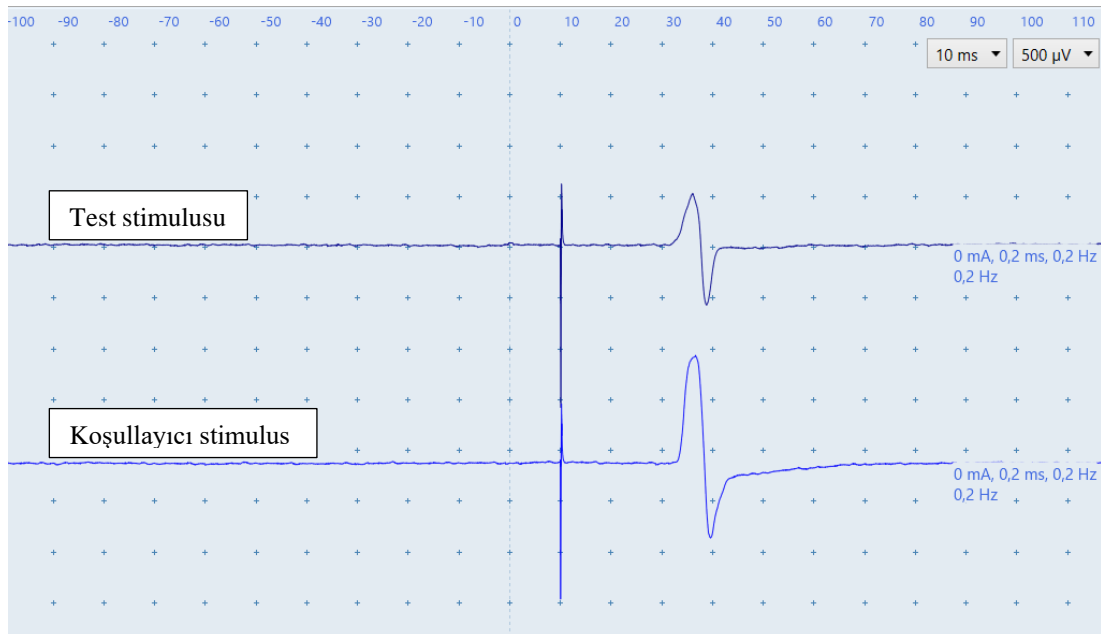
4.3.5 İntrakortikal fasilitasyon çalışması

Periferik-cTBS sonrası gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen **Post-ICF_MEP_{Test}**, **Post-ICF_MEP_{Koşul}** ve **Post-ICF** değerleri Tablo 3.5'te verilmiştir. Bir denekten elde edilen trase örneği Şekil 3.5'te de sunulmuştur.

Tablo 3.5: Post-ICF_MEP_{Test}, Post-ICF_MEP_{Koşul} ve Post-ICF değerleri.

ICF Çalışması			
	Post-ICF_MEP _{Test}	Post-ICF_MEP _{Koşul}	Post-ICF
D1	722,82	592,91	82,03
D2	1576,00	1329,49	84,36
D3	368,15	290,66	78,95
D4	3083,91	3935,45	127,61
D5	955,33	768,18	80,41
D6	1059,36	1330,82	125,62
D7	1166,45	1859,82	159,44
D8	2320,00	1482,55	63,90
D9	637,07	417,75	65,57
D10	317,02	963,00	303,77
D11	2437,27	3864,00	158,54
Ortalama			157,19
±			±
SS			65,39

D Denek; MEP motor uyarılmış (*evoked*) potansiyel; Post sonrası; ICF intrakortikal fasilitasyon; SS standart sapma



Şekil 3.5: Post-ICF_MEP_{Test}, Post-ICF_MEP_{Koşul} trase örneği

4.4 Periferik-cTBS Öncesi ve Sonrası Çalışmaların Eşleştirilmiş Örneklem T-testi ile Karşılaştırılması

4.4.1 Parametrelerin normallik testi sonuçları ve dönüşümler

Pre- ve **Post-SEP_N20_{Lat}**, **Post-SEP_N20_{Amp}**, **Pre-** ve **Post-KoSS_{MSüre}**, **Pre-** ve **Post-KoSS_{RSüre}**, **Pre-** ve **Post-SAI**, **Pre-SICI** ve **Pre-ICF** parametrelerine ait veriler normal dağılıma göstermekte idi (Tablo 4.1).

Pre-SEP_N20_{Amp}, **Post-SICI** ve **Post-ICF** parametrelerine ait veriler Normal dağılım göstermemekte idi. Eşleştirilmiş istatistiksel analizler için **Pre-** ve **Post-SEP_N20_{Amp}**, **Pre-** ve **Post-SICI** ve **Pre-** ve **Post-ICF** parametrelerine ait verilere logaritmik dönüşüm uygulandı. Dönüşüm sonrası Shapiro-Wilk Testine göre normal dağılıma uydukları görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.1: Normallik Test Sonuçları

Shapiro-Wilk Test	<i>p</i>
PreSAI	0,557
PostSAI	0,18
Pre-SEP_N20_{Lat}	0,489
Post-SEP_N20_{Lat}	0,757
Pre-KoSS_{MSüre}	0,721
Post-KoSS_{MSüre}	0,175
Pre-KoSS_{RSüre}	0,712
Post-KoSS_{RSüre}	0,435

KoSS kortikal sessiz süre; Pre öncesi; Post sonrası; SAI kısa latanslı afferent inhibisyon; SEP somatosensoryel *evoked* potansiyel.

Tablo 4.2: Logaritmik Dönüşüm Normallik Test Sonuçları

Shapiro-Wilk Test	<i>p</i>
Pre-SEP_N20 _{Amp}	0,401
Post-SEP_N20 _{Amp}	0,848
Pre-SICI	0,767
Post-SICI	0,142
Pre-ICF	0,383
Post-ICF	0,145

Pre öncesi; Post sonrası; ICF intrakortikal fasilitasyon; SEP somatosensoryel *evoked* potansiyel; N20_{Amp} primer somatosensoryel korteks kaynaklı kortikal potansiyel amplitüdü; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon.

4.4.2 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası SEP N20 çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

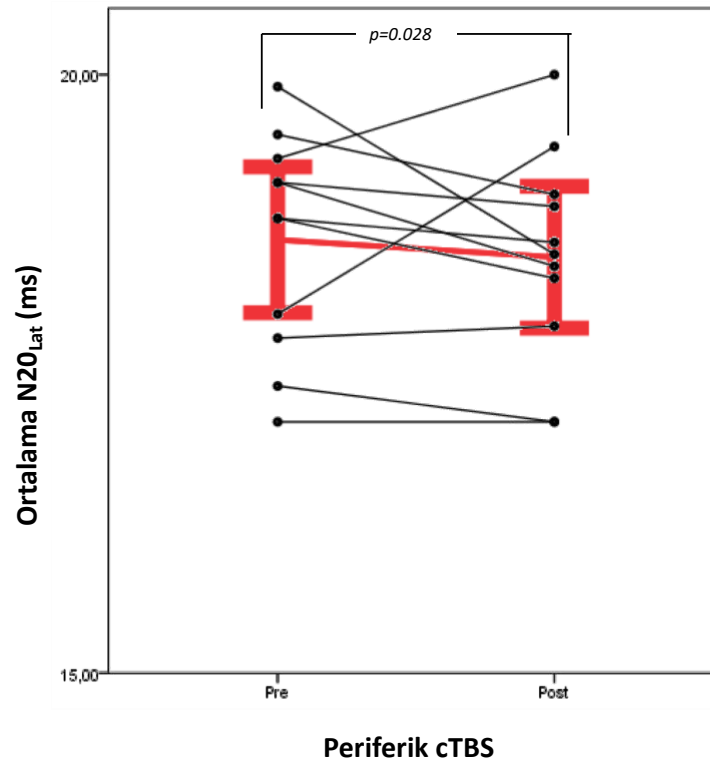
Periferik-cTBS öncesi **Pre-N20_{Lat}** değerlerinin, periferik-cTBS sonrası elde edilen **Post-N20_{Lat}** değerleri ile ve benzer şekilde logaritmik dönüşüm sonrası **Pre-N20_{Amp}** değerlerinin **Post-N20_{Amp}** değerleri ile eşleştirilmiş örneklem T-testi karşılaştırılmasında periferik cTBS öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: Katılımcıların periferik-cTBS öncesi ve sonrası **Pre-N20_{Lat}** ve **Post-N20_{Lat}** değerlerinin ve **Pre-N20_{Amp}** ve **Post-N20_{Amp}** değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

	Ortalama \pm SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama \pm SS	SEM	t		
Pre-N20_{Lat}	18,61 \pm 0,90	0,27	0,14 \pm 0,73	0,22	0,659	0,667	0,524
Post-N20_{Lat}	18,47 \pm 0,88	0,27					

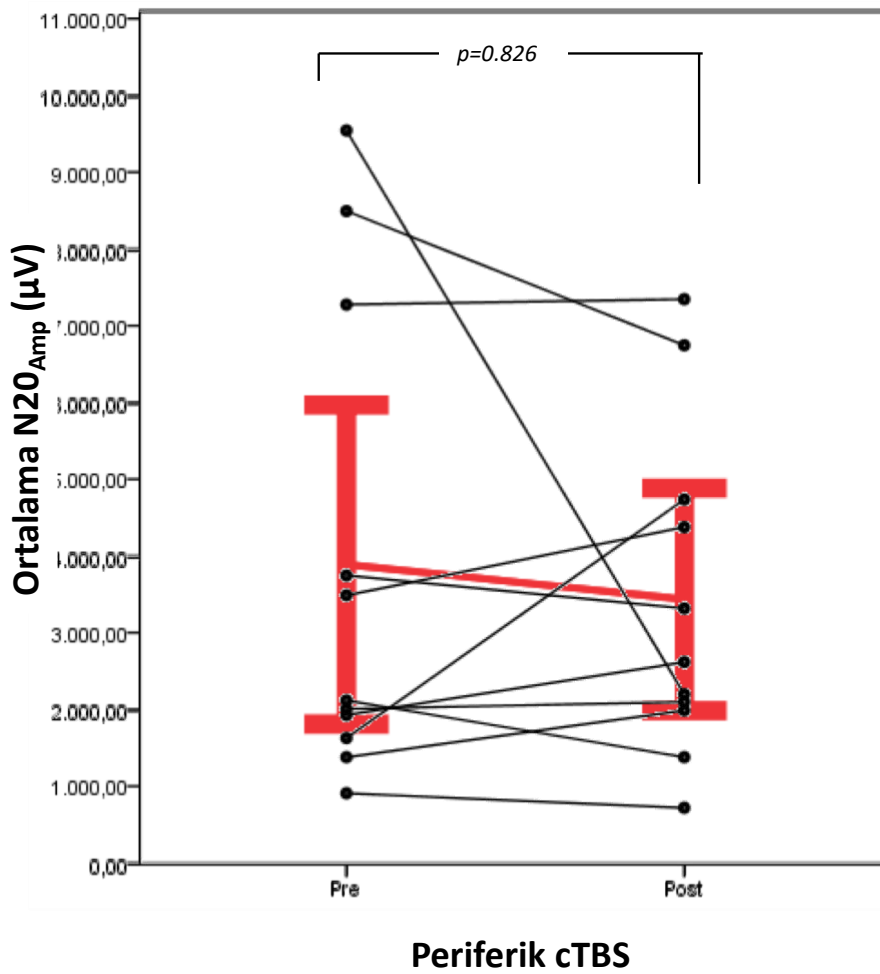
	Ortalama \pm SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama \pm SS	SEM	t		
Pre-N20_{Amp} (Log10)	3,46 \pm 0,33	0,101	0,018 \pm 0,26	0,08	0,225	0,652	0,826
Post-N20_{Amp} (Log10)	3,45 \pm 0,29	0,9					

ICC sınıf içi korelasyon katsayısı (*intraclass correlation coefficient*); N20_{Amp} N20 potansiyeli amplitüdü; N20_{Lat} N20 potansiyeli latansı; Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SEM ölçümün standart hatası (*standard error of measurement*); SS standart sapma.



Şekil 4.1: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi **Pre-N20_{Lat}** ve sonrası **Post-N20_{Lat}** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; N20_{Lat} N20 potansiyeli latansı; N20_{Amp} N20 potansiyeli amplitüdü.



Şekil 4.2: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi **Pre-N20_{Amp}** ve sonrası **Post-N20_{Amp}** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; N20_{Amp} N20 potansiyeli amplitüdü; N20_{Amp} N20 potansiyeli amplitüdü.

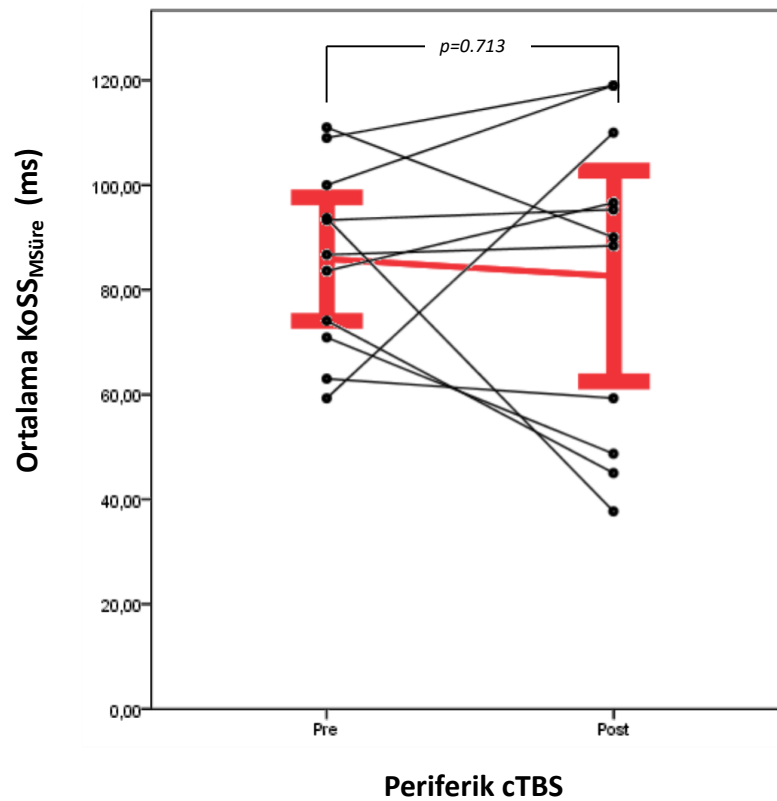
4.4.3 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası kortikal sessiz süre çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

Periferik-cTBS öncesi elde edilen **Pre-KoSS_{MSüre}** değerlerinin periferik-cTBS sonrası elde edilen **Post-KoSS_{MSüre}** değerleri ile ve benzer şekilde **Pre-KoSS_{RSüre}** değerlerinin **Post-KoSS_{RSüre}** değerleri ile eşleştirilmiş örneklem T-testi karşılaştırılmasında periferik cTBS öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: Katılımcıların periferik-cTBS öncesi **Pre-KoSS_{MSüre}** ve sonrası **Post-KoSS_{MSüre}** değerlerinin ve **Pre-KoSS_{RSüre}** ile **Post-KoSS_{RSüre}** değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

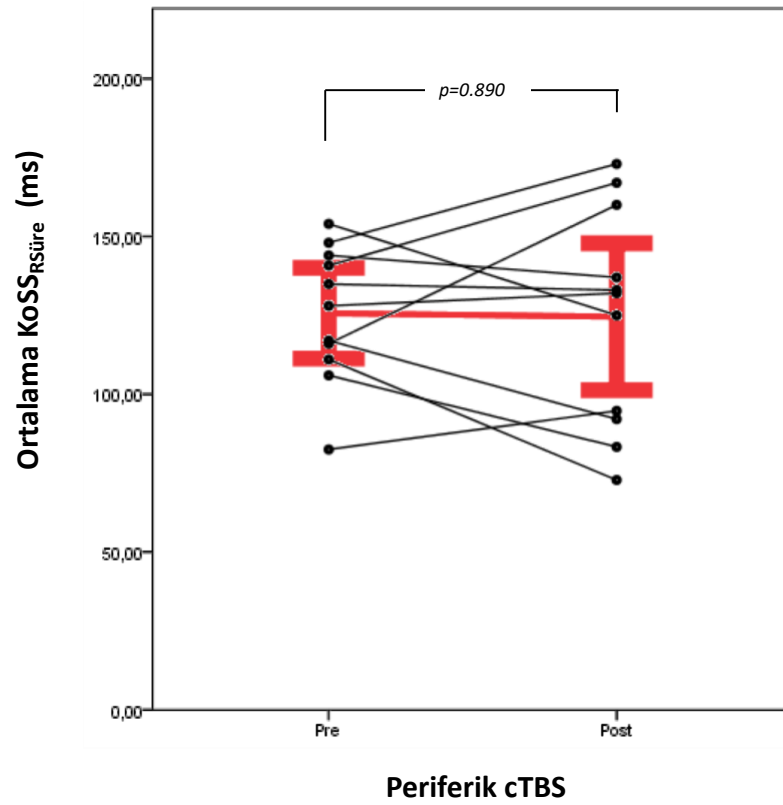
	Ortalama ± SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama ± SS	SEM	t		
<i>Pre-KoSS_{RSüre}</i>	125,65 ± 21,42	6,46	1,11 ± 26,24	7,912	0,141	0,654	0,890
<i>Post-KoSS_{RSüre}</i>	124,53 ± 34,65	10,45					
	Ortalama ± SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama ± SS	SEM	t		
<i>Pre-KoSS_{MSüre}</i>	85,87 ± 17,55	5,29	3,23 ± 28,32	7,91	,379	0,383	0,713
<i>Post-KoSS_{MSüre}</i>	82,63 ± 29,94	9,03					

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; KoSS_{MSüre} Kortikal sessiz mutlak süre; KoSS_{RSüre} Kortikal sessiz rölatif süre; SS standart sapma; SEM (*standard error of measurement*) ölçümün standart hatası; ICC (*intraclass correlation coefficient*) sınıf içi korelasyon katsayısı.



Şekil 4.3: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi **Pre-KoSS_{MSüre}** ve sonrası **Post-KoSS_{MSüre}** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; KoSS_{MSüre} Kortikal sessiz mutlak süre.



Şekil 4.4: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi **Pre-KoSS_{RSüre}** ve sonrası **Post-KoSS_{RSüre}** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; KoSS_{RSüre} Kortikal sessiz rölatif süre.

4.4.4 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası kısa latanslı afferent inhibisyon çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

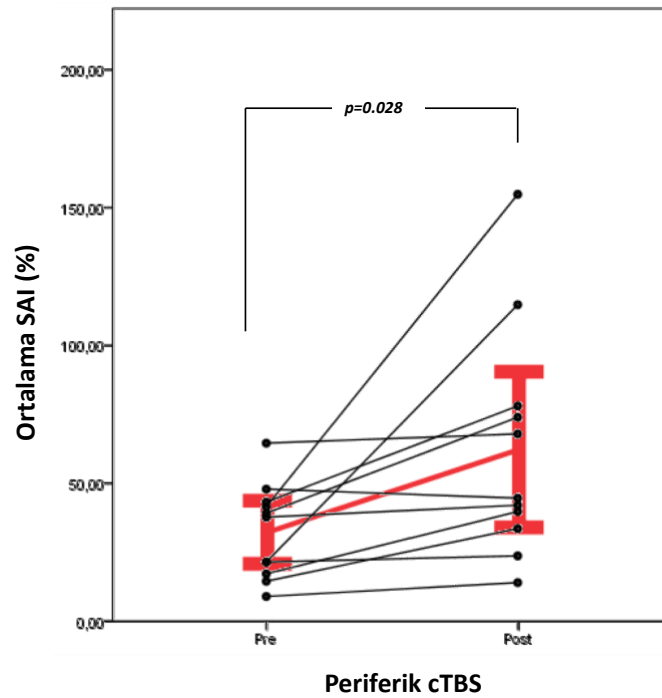
Periferik-cTBS öncesi elde edilen **Pre-SAI** değerlerinin periferik-cTBS sonrası elde edilen **Post-SAI** değerleri ile eşleştirilmiş örneklem T-testi karşılaştırılmasında periferik cTBS öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,028$) (Tablo 5.3, Şekil 4.5).

Periferik cTBS sonrası SAI sayısal büyüklüğü uygulama öncesine göre anlamlı derecede yüksek olup (sırası ile $62,39 \pm 41,99$ ve $32,41 \pm 17,01$) TMS öncesi periferik sinir elektriksel uyarımının yarattığı fizyolojik inhibisyonda azalmayı göstermekte idi.

Tablo 5.3: Katılımcıların periferik-cTBS öncesi **Pre-SAI** ve sonrası **Post-SAI** değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

	Ortalama \pm SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama \pm SS	SEM	t		
<i>Pre-SAI</i>	32,41 \pm 17,01	5,13	-29,98 \pm 38,81	11,70	-2,56	0,382	0,028
<i>Post-SAI</i>	62,39 \pm 41,99	12,66					

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SAI Kısa latanslı afferent inhibisyon; SS standart sapma; SEM (*standard error of measurement*) ölçümün standart hatası; ICC (*intraclass correlation coefficient*) sınıf içi korelasyon katsayısı.



Şekil 4.5: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi **Pre-SAI** ve sonrası **Post-SAI** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SAI Kısa latanslı afferent inhibisyon.

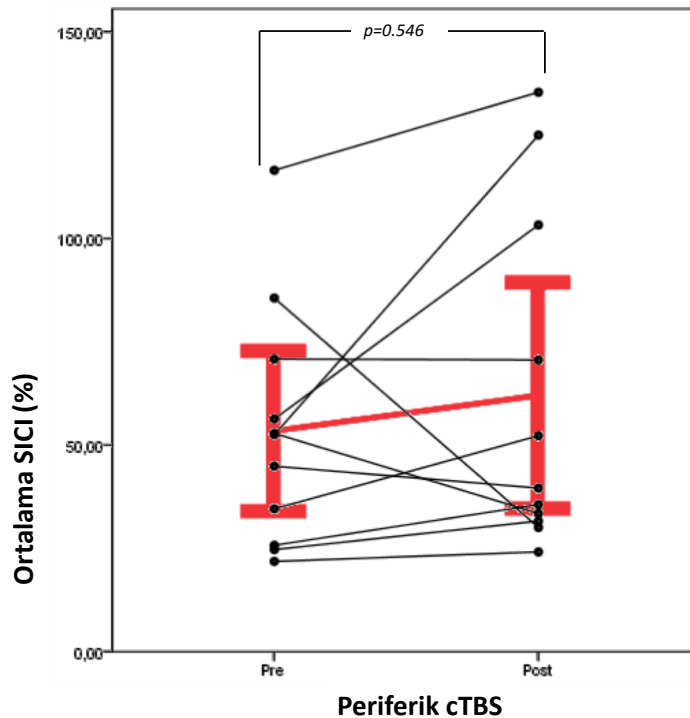
4.4.5 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen logaritmik dönüşüm sonrası **Pre-SICI** değerlerinin **Post-SICI** değerleri ile eşleştirilmiş örneklem T-testi karşılaştırılmasında periferik cTBS öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,546$) (Tablo 5.4, Şekil 4.6).

Tablo 5.4: Katılımcıların periferik-cTBS öncesi **Pre-SICI** ve sonrası **Post-SICI** değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

	Ortalama \pm SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama \pm SS	SEM	t		
Pre-SICI (Log10)	1,67 \pm 0,23	0,07	-0,04 \pm 0,22	0,06	-0,62	0,6	0,546
Post-SICI (Log10)	1,71 \pm 0,26	0,08					

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon; SS standart sapma; SEM (*standard error of measurement*) ölçümün standart hatası; ICC (*intraclass correlation coefficient*) sınıf içi korelasyon katsayısı.



Şekil 4.6: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi ve sonrası sonrası **Pre-SICI** ve **Post-SICI** değerlerinin ortalama ve standart hataları ve eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon.

4.4.6 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası intrakortikal fasilitasyon çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

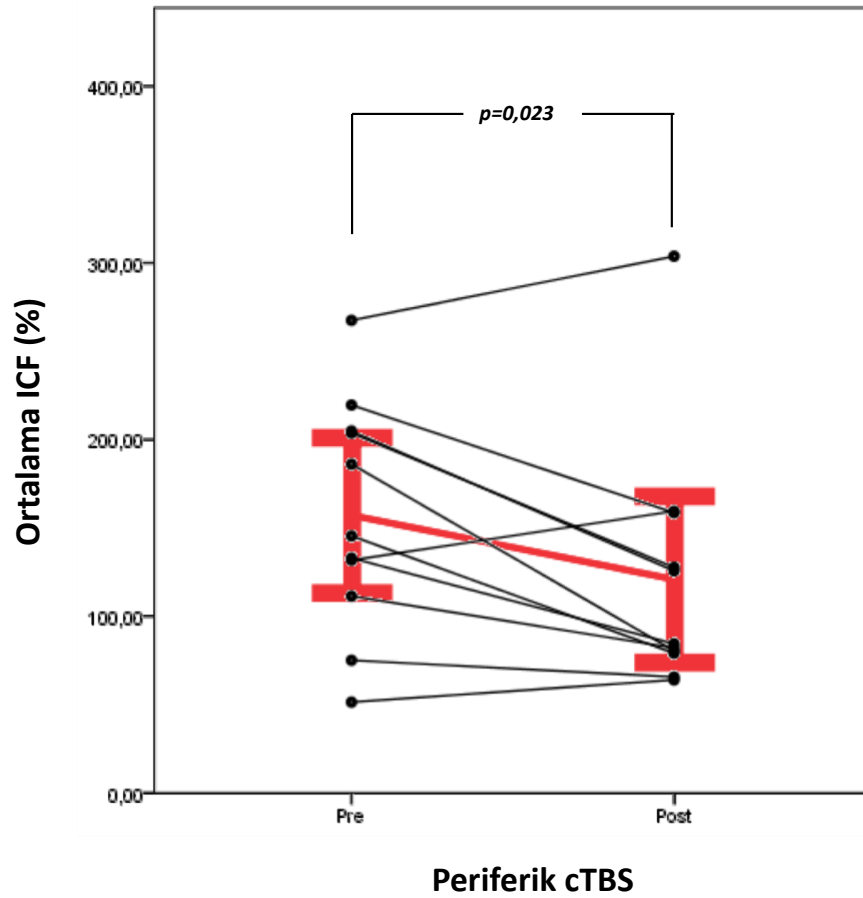
Periferik-cTBS öncesi gerçekleştirilen kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında elde edilen logaritmik dönüşüm sonrası **Pre-ICF** değerlerinin **Post-ICF** değerleri ile eşleştirilmiş örneklem T-testi karşılaştırılmasında periferik cTBS öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5.5).

Periferik cTBS sonrası ICF değerleri uygulama öncesine göre anlamlı derecede düşük olup (sırası ile $62,39 \pm 41,99$ ve $32,41 \pm 17,01$) 1 mV şiddetinde TMS 10 ms öncesi eşik altı TMS uygulamasının yarattığı fizyolojik fasilitasyonda azalmayı göstermekte idi.

Tablo 5.5: Katılımcıların periferik-cTBS öncesi ve sonrası **Pre-ICF** ve **Post-ICF** değerlerinin eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

	Ortalama \pm SS	SEM	Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
			Eşleştirilmiş Farklılıklar			Korelasyon	p
			Ortalama \pm SS	SEM	t		
<i>Pre-ICF</i> (Log10)	2,15 \pm 0,21	0,06	0,12 \pm 0,15	0,04	2,64	0,747	0,023
<i>Post-ICF</i> (Log10)	2,03 \pm 0,20	0,06					

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; ICF Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon; SS standart sapma; SEM (*standard error of measurement*) ölçümün standart hatası; ICC (*intraclass correlation coefficient*) sınıf içi korelasyon katsayısı.



Şekil 4.7: Katılımcı grubun periferik cTBS öncesi ve sonrası sonrası **Pre-ICF** ve **Post-ICF** değerlerinin ortalama ve standart hataları eşleştirilmiş örneklem T-testi ile karşılaştırılması.

Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; ICF Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon.

4.4.7 Periferik-cTBS öncesi ve sonrası test uyarılarının MEP yanıtlarının karşılaştırılması

Bireylerden elde edilen periferik c-TBS öncesi ve sonrası kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanılan test uyarılarının MEP yanıtları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6.1).

Tablo 6.1: Periferik c-TBS öncesi ve sonrası kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanılan test uyarılarının MEP yanıtları

		Eşleştirilmiş Örneklem T testi				
		Eşleştirilmiş Farklılıklar				
		Ortalama ± SS	SEM	t	p	
Pre-SAI_MEPTest	X	Post-SAI_MEPTest	-418,36 ± 696,9	137,77	0,37	0,72
Pre-SAI_MEPTest	X	Post-SICI_MEPTest	-59,46 ± 621,89	226,85	-1,08	0,31
Pre-SAI_MEPTest	X	Post-ICF_MEPTest	358,9 ± 557,95	254,25	-0,63	0,55
Pre-SICI_MEPTest	X	Post-SAI_MEPTest	-295,05 ± 678,55	245,06	1,91	0,08
Pre-SICI_MEPTest	X	Post-SICI_MEPTest	-209,86 ± 637,75	207,60	0,84	0,42
Pre-SICI_MEPTest	X	Post-ICF_MEPTest	85,19 ± 419,98	251,92	1,03	0,33
Pre-ICF_MEPTest	X	Post-SAI_MEPTest	50,92 ± 456,92	205,62	0,54	0,60
Pre-ICF_MEPTest	X	Post-SICI_MEPTest	-244,14 ± 752,38	269,13	-0,69	0,51
Pre-ICF_MEPTest	X	Post-ICF_MEPTest	-158,94 ± 843,24	253,97	-0,39	0,70
Pre-SAI_MEPTest	X	Pre-SICI_MEPTest	469,28 ± 812,77	210,12	-1,99	0,07
Pre-SAI_MEPTest	X	Pre-ICF_MEPTest	174,23 ± 688,54	187,51	-0,32	0,76
Pre-SICI_MEPTest	X	Pre-ICF_MEPTest	259,42 ± 835,52	168,23	2,13	0,06
Post-SAI_MEPTest	X	Post-SICI_MEPTest	110,38 ± 681,97	204,60	-1,44	0,18
Post-SAI_MEPTest	X	Post-ICF_MEPTest	-184,67 ± 892,6	192,28	-1,09	0,30
Post-SICI_MEPTest	X	Post-ICF_MEPTest	-99,48 ± 842,31	126,63	0,67	0,52

ICF Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon; MEP motor uyarılmış (*evoked*) potansiyel; Pre Periferik cTBS öncesi; Post Periferik cTBS sonrası; SICI Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı periferik mikst bir sinirin cTBS paterninde elektriksel uyarımının kortikal uyarılabilirlikte oluşturacağı olası değişikliklerin incelenmesi idi. Periferik-cTBS'nin kortikal uyarılabilirlikte oluşturacağı olası değişiklikleri incelemek için; stimülasyon öncesinde ve sonrasında ölçülen SEP (N20 yanıtı), KoSS, SAI, SICI, ICF parametrelerine ait veriler karşılaştırılmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası elde edilen bu parametrelere ait verilerde gözlenecek anlamlı değişikliklerin periferik-cTBS uygulamasının kortikal uyarılabilirlikte oluşturduğu modülatör değişiklikler için kanıtlar sunacağı düşünülmüştür. Çalışma sonucunda, periferik-cTBS sonrasında SAI'deki inhibisyonda (dis-inhibisyon) ve ICF'de fasilitasyonda azalma (dis-fasilitasyon) gözlenmiştir.

Tekli TMS uyarımından farklı olarak, insan primer motor korteksinin (M1) uyarılabilirliğinde uzun süreli değişiklikler ortaya çıkaran, TBS protokollü çalışmalar TMS ile kortikal alanlar üzerinde yapılmış olup, TBS'nin neden olduğu ardıl etkilerin korteksten kaynaklandığını göstermektedir. TBS gibi plastisiteyi tetikleyen protokollerin periferik uyarımlardaki etkisi ile ilgili olarak ise literatürde ulaşabildiğimiz iki çalışma bulunmaktadır (4, 5). Bu çalışmalarda, esas olarak spinal uyarılabilirlik değerlendirilmiş, kortikal uyarılabilirlik ise sadece bir çalışmada SICI/ICF oranı ile değerlendirilmiştir (4). Çalışmamızda kullanılan periferik sinir elektriksel cTBS uygulamasında esas olarak kalın çaplı duyu lifleri ve kısmen periferik motor sinirler uyarılmaktadır. Derin duyu ile ilgili bu lifler arka kordon medial lemniskal santral duyu yolları içinde devam etmekte, talamusa ve ardından somatosensoriyel kortekse projekte olmaktadır. Çalışma hipotezinde, periferik sinirlerin TBS paterninin uyarılmasının, bu yollardaki sinaptik bağlantı noktalarında plastik değişikliklere yol açacağı ileri sürülmüştür. Uygulanan TBS paterninin cTBS olması nedeni ile de bu sinaptik bağlantılarda inhibitör bir etki ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür. Bu etkinin ve SSS'deki muhtemel anatomik lokalizasyonunun değerlendirilebilmesi için de farklı motor kortikal uyarılabilirlik çalışmaları ve median SEP ölçümleri gerçekleştirilerek periferik-cTBS öncesi ve sonrası ölçümler arası fark incelenmiştir.

5.1 Çalışma bulguların değerlendirilmesi

5.1.1 SEP N20 çalışması

Çalışmamızda periferik-cTBS öncesi ve sonrası median SEP N20 dalga latans ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla; $p = 0,524$, $p = 0,826$). Daha önce yapılan çalışmalarda sağ primer somatosensoriyel korteks (S1)'den kortikal uyarımlı TBS sonrası SEP yanıtları incelendiğinde; N20-P25 ve P25-N33 amplitüdlarını önemli ölçüde azalttığı ancak N20 amplitüdünde değişmediği, N20-P25'te cTBS'nin neden olduğu değişikliklerin esas olarak P25'teki değişikliklere bağlı olduğunu bulunmuştur. Bunun nedeni olarak; SEP N20 bileşeninin kortikal yüzeyden (*Brodman's Areas*; BA 3b) belli bir derinlikte oluşurken, P25 ve N33 bileşenlerinin daha yüzeysel alan 1'deki jeneratörlerden kaynaklanması olduğu düşünülmüştür (80). Çalışmamızda da N20 potansiyelinde periferik cTBS öncesi ve sonrası değişikliğin izlenmemesi, periferik-cTBS'in derin kortikal alanları (BA 3) ve buralardaki sinaptik plastisitede değişikliğe yol açmadığı sonucuna ulaştırmıştır.

5.1.2 Kortikal sessiz süre çalışması

Çalışmamızda KoSS göreceli ('*relative*') ve mutlak ('*absolute*') kortikal sessiz süre ölçümlerinde de periferik-cTBS öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. KoSS'taki ilk yaklaşık 50 ms'lik kısmın spinal düzeyde, 50 ms sonrası kısmının ise kortikal orjinli olduğunu ve kortikal inhibisyonda GABA, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin rol oynadığı bilinmektedir. cTBS'nin GABA'da lokal bir artışa yol açtığını ve glutamat konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmadığını belirtilmiştir (82). Çalışmalarda, kortikal cTBS sonrası KoSS'de uzamanın gözlenmesi bu etkinin kortikal düzeyde olduğunu desteklemektedir (83).

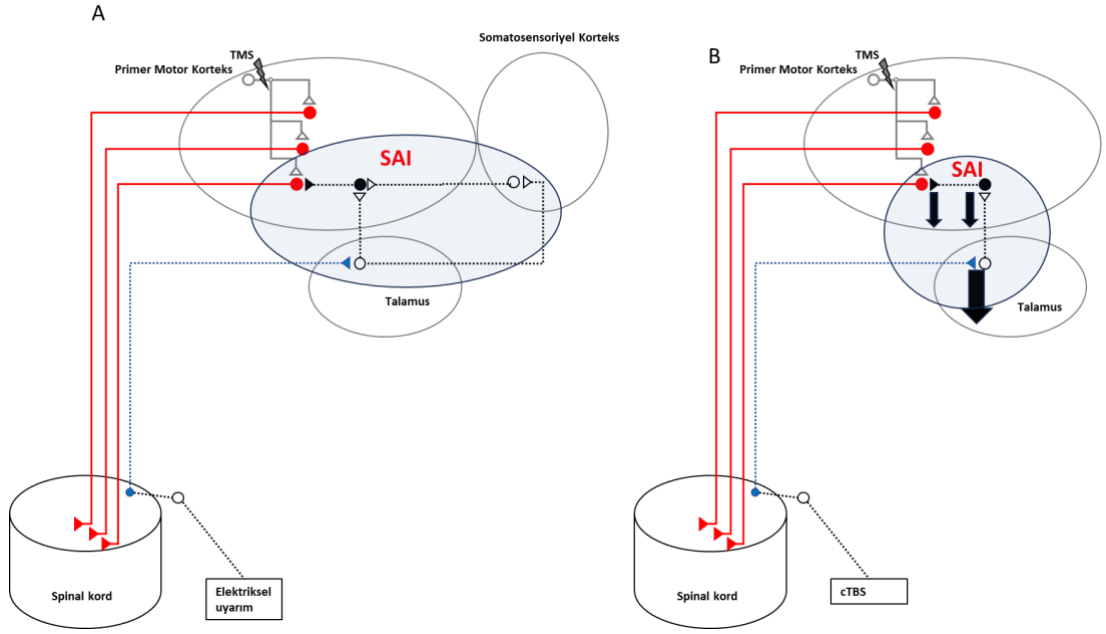
Çalışmamızda elde edilen bulgular periferik-cTBS uygulamasının KoSS'un spinal veya kortikal bileşenlerinde bir etki oluşturmadığını göstermiştir. KoSS'un kortikal bileşeninin esas olarak primer motor kortekste inhibitör ara nöronlar aracılığı

ile oluştuğu genel kabulü göz önüne alındığında, periferik-cTBS'in bu kortikal düzeyde etkili olmadığı düşünölmüştür (84).

5.1.3 Kısa latanslı afferent inhibisyon, kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal fasilitasyon çalışması

Çalışmamızda en dikkat çekici bulgusu periferik-cTBS sonrasında SAI'de inhibisyonda azalma (**Pre-SAI** sayısal değerinden büyük **Post-SAI** değeri) ve ICF'de fasilitasyonda azalma (**Pre-ICF** sayısal değerinden küçük **Post-ICF** değeri) idi (sırasıyla; $p = 0,028$, $p = 0,023$), SICI'da ise istatistiksel farklılık bulunmuyordu (Tablo 5.3, 5.5 ve 5.4). SAI'de inhibisyonda azalma olmasına rağmen SICI'da farklılık olmaması bu iki inhibitör devrenin yolaklarının farklı olmasını ve/veya periferik-cTBS ile kortikal cTBS farklılığından kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. SAI, afferent yayılımın somatosensoriyel kortekse (S1) ulaşmasından yaklaşık 2-8 ms sonra ortaya çıkar.—SAI oluşumunda etkili nöral yolaklar kesin olarak bilinmese de; SAI, transkraniyal elektriksel stimölasyon ile gözlemlenmediğinden F dalgaları ile ölçölebilen spinal eksitabilite üzerinde hiçbir etkisi olmayan geç indirekt (I) dalgaların eşzamanlı supresyonundan dolayı, talamik enfarktı olan hastalarda ipsilateral hemisferde SAI elde edilemiyorken, SEP'in normal elde edilmesi ile sensori-motor korteksten (kolinerjik paramedian talamik nukleustan M1'e olan projeksiyonların) kaynaklanıyor gibi görünmektedir (şekil 5.1.3A) (54, 58, 65, 85-88). Ayrıca, test edilen aralığın (yani, N20 + 2 ms), daha uzun aralıklarla (yani, N20 + 6 ms veya + 8 ms) uyarımlardan daha güçlü inhibisyon sağladığı bildirilmiş (89). Çalışmamızda da elektriksel uyarım ile tekli TMS uyarımı arasındaki ISI'yı her bir katılımcıda bireysel olarak SEP N20 +2 ms şeklinde belirledik. Motor kortekse talamokortikal projeksiyonu esas olarak talamusun venterolateral (VL) çekirdeğinde bulunur. Bu talamokortikal nöronların aksonları kortikal katmanlar I, III, V ve VI'da sonlanır. Bu katmanlardaki kortikal nöronlar, kortikal çıktıya aracılık eden piramidal yol nöronları, kortikofugal nöronlar ve internöronlar ile farklı sinaptik bağlantılar oluşturur. Kortekste, GABA_A reseptörleri nedeniyle hızlı IPSP'ler üreten inhibitör internöronlar tüm kortikal katmanlara dağılmıştır. Farmakolojik çalışmalarda SAI'nin lorazepam ve

skopolamin ile ortadan kaldırıldığı, diazepam ile arttığı gösterilmiştir. Bu devrenin oluşumunda farklı GABA_A alt birimlerinin ve asetilkolinin etkisine işaret etmiştir (59). SAI'nin, indirek (I) dalgaların, özellikle de geç I-3 dalgasının amplitüdünde bir azalma ile ilişkili olduğu ve GABA_Aerjik inhibitör nöronların erken I dalgalarının değil geç I dalgalarının baskılanmasında rol oynar (54, 87). S1 piramidal hücrelerden gelen projeksiyonların, bu GABA_Aerjik inhibitör hücreleri uyarabileceği, dolayısıyla geç I dalgalarının SAI'de inhibisyonu artırabileceği bildirilmiş (Şekil 5.1 A). cTBS'in S1 üzerine uygulanımı, geç I-dalgaları üzerinde net bir fasilitatör etki yaratır ve bu da hem MEP'nin fasiltasyonu hem de SAI azalmasına neden olur. SAI oluşumunda S1'in rolü açısından, S1'i hedefleyen ancak M1'i hedeflemeyen TMS plastisite protokollerinin SAI'yi modüle ettiği bildirilmiş (89). Periferik uyarının hangi sinirden yapıldığı ya da dijital sinir (somatotopik bir dağılım göstererek, inhibisyon daha belirgin olur) veya karma sinir kullanılıp kullanılmadığı, kayıt yeri (kayıt alınan kas), elektrik ve manyetik uyarımın şiddeti, ISI, uyarımın ve kaydın aynı taraftan alınıp alınmadığı gibi faktörlerin SAI'yı etkilediği bilinmektedir. Tüm bu değişken faktörlere rağmen sensörimotor sistem normal ise %20-75 arasında inhibisyon oranları elde edilebilir (55).



Şekil 5.1: A. Kısa latanslı afferent inhibisyon (SAI) için olası yollar. B. Periferik-cTBS'in SAI inhibisyonunda yol açtığı azalmanın hipotetik mekanizması.

Mavi daire ve üçgenler periferik afferentleri, siyah daire ve üçgenler inhibitör ara nöronları, içi boş daire ve üçgenler eksitator ara nöronları, kırmızı daire ve üçgenler piramidal nöronları göstermektedir. Şekil B'de siyah aşağı doğru oklar inhibisyonu göstermektedir.

Çalışmamızda, SAI'de tek bir koşullayıcı elektriksel uyarım ile motor korteks üzerinde oluşan inhibitör etkinin, aynı duyuusal afferent sistemin, cTBS paterninde periferik uyarımı sonrası modüle edildiği gözlenmiştir. Bu modülatuar etkinin, SAI'yi oluşturan sinaptik bağlantılarda oluşan geçici değişiklikler nedeni ile gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır. İnhibitör etkisi bilinen cTBS paterninde periferik somatosensöri-elektriksel uyarımın, tek uyarım ile gerçekleştirilen SAI'dekine benzer şekilde talamo-kortikal motor projeksiyonlar üzerinde, muhtemelen talamus düzeyinde, belli bir süre boyunca inhibitör bir etki oluşturduğu, dolayısı ile de oluşan bu inhibitör dönemde SAI inhibisyonunda da bir inhibisyona ("dis-inhibisyona") yol açtığı düşünülmüştür (Şekil 5.1 B). Çalışmamızda periferik-cTBS uygulamasının SEP N20 dalgası ile ilgili değişikliğe neden olmaması, SAI üzerine olan etkisinin somatosensöriyel korteksten ziyade daha subkortikal yapılar (talamus) ile ilgili olduğu düşüncesini desteklemektedir. TMS ile kortikal cTBS uygulanan bazı çalışmalarda, kortikal düzeyde etkili bu uyarım ile SAI de anlamlı değişiklik izlenmemiştir (90).

Elde edilen bulgular “periferik-cTBS’in spinal düzeyde yol açtığı uyarılabilirlik artışı ile ilgili olabileceği” alternatif açıklamasını da akla getirmektedir. Daha önce Yeh ve ark. tarafından yapılan median sinir elektrik uyarımı ile periferik-cTBS çalışmasında esas olarak H-refleks devresini etkilediğini gösterilmiş, spinal düzeyde de bir etkisi olduğu; maksimum M dalgasında değişiklik olmaması ile de motor sinir, nöromüsküler kavşak ve kasın uyarılabilirliğini değiştirmediği iddia edilmiştir (4). Çalışmamız sırasında supramaksimal şiddette olmamasına rağmen median sinirin periferik elektriksel uyarımı kalın çaplı duyuşal liflerin yanı sıra motor lifleri de kısmen uyarmakta bunun sonucu aksiyon potansiyelinin motor nöron havuzuna doğru antidromik ilerleyişnin yanı sıra kas kontraksiyonu ve eklemlerden kaynaklanan duyuşal afferentlerin spinal ve kortikal düzeyde projeksiyonları sonucu, kortikospinal uyarılabilirlikte ek değişikliklerinin gerçekleşmesi de olasıdır. Buna karşın, SAI paradigmasında kullanılan, test ve koşullayıcı uyarımlar sonrası elde edilen MEP yanıtların, her iki durum içinde aynı uyarılabilirlik düzeyindeki spinal devreleri kullanarak elde edildiği düşüldüğünde yine periferik-cTBS’in oluşturduğu SAI modülasyonunun spinal düzeyde gerçekleşmesi olası gözükmemektedir. Yine, çalışmamızda periferik-cTBS sonrasında tekli test uyarılarında elde edilen MEP yanıtlarında herhangi bir değişikliğin gözlenmemesi, SAI de gözlenen değişikliklerin spinal düzeyde modülasyon ile oluşması alternatif açıklanmasını desteklememektedir.

Yeh ve ark. tarafından yapılan ve yukarıda bahsedilen çalışmada kortikal uyarılabilirlik parametrelerinden, esas olarak kortikal devrelerin rol aldığı, SICI ve ICF parametreleri değerlendirilmiştir. Yöntemsel olarak daha uzun süreli (1 ms) elektriksel uyarım ve farklı uyarım bölgesi (antekübital fossa) kullanılan bu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde SICI’da periferik-cTBS uygulaması sonrası farklılık izlenmemiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak periferik-cTBS sonrası ICF’de de değişiklik izlenmemiştir. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı uyarım şiddeti ve uyarım yerinin kullanılmasının, uyarılan lif sayısında dolayısı ile spinal uyarılabilirlikte çalışmamızdan farklı ek değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür. ICF parametresi ile ilgili olası değişikliklerin de spinal uyarılabilirlikteki bu ek değişiklikler nedeni ile maskelenmiş olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu çalışmada spinal bileşeni olduğuna dair anlamlı kanıt bulunmayan SAI parametresi incelenmemiştir. Çalışmamızda ise özellikle talamokortikal projeksiyonların

belirleyici olduğu SAI parametresi incelenmiş ve periferik-cTBS tarafından modüle edildiği gözlenmiştir.

SAI 'nin SICI'yı da etkilediği (inhibe ettiği) öne sürülmesine rağmen (59, 60) çalışmamızda periferik-cTBS sonrasında SAI'de inhibisyonda istatistiksel azalma izlenmesine karşın SICI'da fark bulunmuyordu. SAI ve SICI tarafından oluşan inhibisyonun, kortikospinal uyarılabilirlik üzerinde iki ayrı etki olarak bir arada var olduğu bildirilmiş (91). SAI ve SICI'nin etkileşiminde ayrıca, SAI uygulandığında SICI'nın fasilitatör hale geldiği ancak SICI'da uygulanan KS yoğunluğu ve kullanılan ISI'e göre bunun değiştiği belirtilmiş (91). Bununla birlikte kombine stimulus parametreleri ile tek başına ISI 3 ms kullanılarak AP uygulama ile SAI daha fazla inhibisyon olmadığı bu nedenle de SAI ve SICI (3 ms KS'un PA uyarımı) sorumlu yolların birbiriyle etkileşim içinde olduğu, oysa SAI ve SICI (3 ms KS'un AP) sorumlu yolların muhtemelen bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Primer motor korteks uyarılırken akım yönünün kortikospinal sistemin aktivasyonunu etkilediği; IME'de uygulanan uyarımlar, posterior-anterior (PA) yönde uygulandığında (anterior-posterior (AP) ile karşılaştırıldığında) daha erken ve daha az dağınk aktivite üretir. Çalışmamızda SIA ile SICI parametrelerinde periferik-cTBS sonrası gözlenen farklılıklar, her biri farklı bir eşığe sahip kortikospinal nöronlara farklı uyarıcı sinaptik girdilerin aktivasyonunu yansıttığı düşünülmüştür (92). Daha önce yapılan çalışmalarda da özellikle SICI'da bu fark izlenmiştir. Kortikal cTBS uygulanan çalışmalarda SICI'da modülasyon etkisi gözlenmiştir (83). SICI'nın esas olarak kortikospinal nöronlarda sonlanan intrakortikal GABA_Aerjik inhibitör ara nöron devrelerin aracılığı ile oluştuğu düşüncesi göz önüne alındığında, bu bulgumuzun SAI ve SEP bulgularımızın açıklamasında olduğu üzere, periferik-cTBS'nin inhibitör modülatör etkisinin, spinal veya bu kortikal düzeyden ziyade, esas olarak subkortikal devreler üzerinde olduğu hipotezimizi desteklediği düşünülmüştür (79, 90).

Bunların yanında periferik-cTBS sonrasında ICF'de fasilitasyonda istatistiksel anlamlı olarak azalma bulduk. ICF oluşum mekanizmaları kesin olarak saptanamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda epidural elektrotlar ile kayıtlama yapılarak erken ve geç kortikospinal dalgalarda belirgin bir değişiklik yok iken MEP'te fasilitasyon saptanmış ve ICF'nin de SICI gibi intrakortikal mekanizmalar ile geliştiği düşünülmüştür (34). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda, kortikal cTBS sonrası

SICI'da artış gözlenirken ICF'de belirgin değişiklik izlenmemiştir (83, 90). Dolayısı ile ICF nin oluşum mekanizmalarının tek başında kortikal düzeyde açıklanması güç gözükmektedir. ICF'nin, ya koşullu uyarının spinal kord uyarılabilirliği üzerinde aynı amplitüdü test voleyine yanıtını artıran bir etkiye sahip olabilir ya da aktivitenin daha büyük bir kısmının hedef kas için yönlendirileceği şekilde, test uyarısı tarafından oluşturulan inen voleylerin kompozisyonunu (amplitüdü değil) değiştirebilir. Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada, geç I dalgalarının supresyonundan kaynaklanabilecek ve MEP inhibisyonuna aracılık edebilecek SICI'de repetitif spinal motonöron deşarjlarında önemli bir azalma olduğu ve SICI'daki inhibisyona aracılık ettiği; ICF'de ise repetitif spinal motonöron deşarjlarında artış olmaması, fasilitasyonun altında yatan başka bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (93).

Özetle; çalışmamızda, periferik cTBS sonrası, esas olarak kortikal düzeydeki sinaptik devreler aracılı ile oluşan (SEP N20 potansiyeli, KoSS, SICI) parametrelerle ait ölçümlerde bir değişiklik izlenmez iken, subkortikal devrelerin ön planda olduğu SAI ve sadece kortikal düzeyde mekanizmalar ile açıklanamayan ICF parametrelerinde değişikliklerin gözlenmesi, periferik cTBS etkisinin subkortikal ve muhtemelen talamus düzeyinde gerçekleştiği düşüncesini desteklemektedir. İlginç olarak yine, kortikal cTBS uygulaması sonrası gözlenen etkinin ise esas olarak zıt yönde olması (SEP N20 potansiyeli, KoSS, SICI parametrelerinde gözlenen modülasyonun SAI ve ICF parametrelerinkinden daha belirgin olması) bu iki farklı cTBS uygulamasının farklı düzeylerde, kortikal uygulamanın korteks düzeyinde, periferik uygulamanın ise subkortikal düzeyde olduğu hipotezini desteklemektedir. Anatomik-topografik açıdan ise, periferik sinirlerin duyuşal girdilerinin kortikal düzeydeki geniş projeksiyonlarının aksine talamusta talamik çekirdeklere daha yoğun projeksiyonlarının olması ve yakınsama ("*convergence*") göstermesi, periferik cTBS'in oluşturduğu sinaptik plastik değişikliklerin esas olarak bu düzeyde gerçekleşme olasılığını artırıyor olabilir.

6. SONUÇ

Sonuçlarımız; “*periferik-cTBS'nin kortikal uyarılabilirlikte modülatör etki oluşturabileceği*” çalışma hipotezi ile uygun olarak SAI'yi oluşturan devrelerde inhibitör etki ortaya çıkmış olup inhibisyonda azalmayı (dis-inhibisyon) ve ICF'yi oluşturan devrelerde inhibisyon sonucu fasilitatuar etkide azalmayı (dis-fasilitasyon) göstermiştir. Diğer yandan SICI'da değişiklik olmaması, SAI ile SICI'nın farklı yollar aracılığı ile oluştuğunu, periferik-cTBS'nin SAI oluşumuna katkısı olurken SICI'yı etkilemediğini düşündürmüştür. Bulgularımız, periferik cTBS sonrası subkortikal devrelerin ön planda olduğu kortikal uyarılabilirlik parametrelerinde değişikliklerin gözlenmesi ve periferik-cTBS sırasında median sinirin uyarım şiddeti ve bu uyarım şiddetinde uyarılan kalın çaplı duysal liflerin talamusta daha yoğun projeksiyonları göz önüne alındığında, bu modülatör etkinin kortikal veya spinal düzeyden ziyade subkortikal yapılarda ve muhtemelen talamus düzeyinde gerçekleştiğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız, literatürde periferik-cTBS'in kullanıldığı çok az sayıdaki çalışmaya, daha önce incelenmemiş yolları inceleyerek ek yeni bilgiler katmıştır.

Sonuçlarımız, periferik-cTBS'nin motor korteks üzerinde kortikal cTBS gibi modülatör etkisinin olabileceğini ve kortikal modülasyon için kullanılabileceğini göstermiştir. Kortikal uyarıma göre uygulama kolaylığı, cihaz-donanım gereksinimi açısından çok daha elverişli olan periferik-cTBS, kortikal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanılabilir bir yöntem potansiyeli taşımaktadır. Patofizyolojisinde uyarılabilirlik değişiklikleri olan nörolojik hastalıklar için de yeni bir tedavi stratejisi olarak gündeme gelebilecek periferik-cTBS'in etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, farklı çalışma parametrelerinin (uyarım şiddeti, cTBS süresi, periferik sinir seçimi gibi) denendiği daha geniş ölçekli çalışmaların planlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sommer M, Ciocca M, Chieffo R, Hammond P, Neef A, Paulus W, et al. TMS of primary motor cortex with a biphasic pulse activates two independent sets of excitable neurones. *Brain Stimul.* 2018;11(3):558-65.
2. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci.* 2004;15(4):253-66.
3. Halawa I, Reichert K, Aberra AS, Sommer M, Peterchev AV, Paulus W. Effect of Pulse Duration and Direction on Plasticity Induced by 5 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Correlation With Neuronal Depolarization. *Front Neurosci.* 2021;15:773792.
4. Yeh KL, Fong PY, Huang YZ. Intensity sensitive modulation effect of theta burst form of median nerve stimulation on the monosynaptic spinal reflex. *Neural Plast.* 2015;2015:704849.
5. Jimenez S, Mordillo-Mateos L, Dileone M, Campolo M, Carrasco-Lopez C, Moitinho-Ferreira F, et al. Effects of patterned peripheral nerve stimulation on soleus spinal motor neuron excitability. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192471.
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106-7.
7. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain.* 2001;124(Pt 6):1171-81.
8. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2(3):145-56.
9. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.* 2007;68(7):484-8.
10. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(6):355-64.
11. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-19.
12. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* 1996;109(1):127-35.
13. Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 1996;208(3):187-90.
14. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74(2):113-22.
15. Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol.* 2002;545(1):153-67.
16. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1991;8(1):10-25.
17. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 1996;496 (Pt 3)(Pt 3):873-81.
18. Peurala SH, Muller-Dahlhaus JF, Arai N, Ziemann U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol.* 2008;119(10):2291-7.

19. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 1998;508 (Pt 2)(Pt 2):625-33.
20. Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol*. 1990;35(8):1119-28.
21. Burke D, Bartley K, Woodforth IJ, Yakoubi A, Stephen JP. The effects of a volatile anaesthetic on the excitability of human corticospinal axons. *Brain*. 2000;123 (Pt 5):992-1000.
22. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-13.
23. Oliveri M, Rossini PM, Filippi MM, Traversa R, Cicinelli P, Palmieri MG, et al. Time-dependent activation of parieto-frontal networks for directing attention to tactile space. A study with paired transcranial magnetic stimulation pulses in right-brain-damaged patients with extinction. *Brain*. 2000;123 (Pt 9):1939-47.
24. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:120-6.
25. 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.
26. Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*. 1954;17(4):345-63.
27. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(2):255-66.
28. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H, Takano H, Nakatoh S. Intracortical facilitation and inhibition after paired magnetic stimulation in humans under anesthesia. *Neurosci Lett*. 1995;199(2):155-7.
29. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1989;62(5):1018-27.
30. Chu J, Gunraj C, Chen R. Possible differences between the time courses of presynaptic and postsynaptic GABAB mediated inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2008;184(4):571-7.
31. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*. 1989;412:449-73.
32. Cash RF, Benwell NM, Murray K, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Neuromodulation by paired-pulse TMS at an I-wave interval facilitates multiple I-waves. *Exp Brain Res*. 2009;193(1):1-7.
33. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2003;547(Pt 2):485-96.
34. Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol*. 2006;96(4):1765-71.
35. Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, et al. Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. *Brain Res*. 2009;1296:15-23.

36. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. 1998;51(5):1320-4.
37. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMSCG. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-39.
38. 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.
39. Derosiere G, Vassiliadis P, Duque J. Advanced TMS approaches to probe corticospinal excitability during action preparation. *Neuroimage*. 2020;213:116746.
40. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227.
41. Merton PA. The silent period in a muscle of the human hand. *J Physiol*. 1951;114(1-2):183-98.
42. Davey NJ, Romaguere P, Maskill DW, Ellaway PH. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol*. 1994;477(Pt 2):223-35.
43. Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*. 1993;94(3):489-98.
44. Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, Kohne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(2):158-60.
45. Pierrot-Deseilligny E, Bussel B, Held JP, Katz R. Excitability of human motoneurons after discharge in a conditioning reflex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1976;40(3):279-87.
46. Person RS, Kozhina GV. Study of orthodromic and antidromic effects of nerve stimulation on single motoneurons of human hand muscles. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1978;18(6):437-56.
47. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;81(4):257-62.
48. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*. 1991;76(2):159-200.
49. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*. 1999;517 (Pt 2)(Pt 2):591-7.
50. Thorstensen JR, Taylor JL, Tucker MG, Kavanagh JJ. Enhanced serotonin availability amplifies fatigue perception and modulates the TMS-induced silent period during sustained low-intensity elbow flexions. *J Physiol*. 2020;598(13):2685-701.
51. Zeugin D, Ionta S. Anatomic-Functional Origins of the Cortical Silent Period: Spotlight on the Basal Ganglia. *Brain Sci*. 2021;11(6).
52. van Kuijk AA, Pasma JW, Geurts AC, Hendricks HT. How salient is the silent period? The role of the silent period in the prognosis of upper extremity motor recovery after severe stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(1):10-24.
53. Macdonell RA, King MA, Newton MR, Curatolo JM, Reutens DC, Berkovic SF. Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy. *Neurology*. 2001;57(4):706-8.

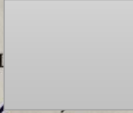
54. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol*. 2000;523 Pt 2(Pt 2):503-13.
55. Turco CV, El-Sayes J, Savoie MJ, Fassett HJ, Locke MB, Nelson AJ. Short- and long-latency afferent inhibition; uses, mechanisms and influencing factors. *Brain Stimul*. 2018;11(1):59-74.
56. Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. *Brain Stimul*. 2011;4(4):202-9.
57. Bailey AZ, Asmussen MJ, Nelson AJ. Short-latency afferent inhibition determined by the sensory afferent volley. *J Neurophysiol*. 2016;116(2):637-44.
58. Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, et al. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res*. 2000;130(1):48-59.
59. Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Interactions between short latency afferent inhibition and long interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res*. 2009;199(2):177-83.
60. Alle H, Heidegger T, Krivanekova L, Ziemann U. Interactions between short-interval intracortical inhibition and short-latency afferent inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 2009;587(Pt 21):5163-76.
61. Asmussen MJ, Jacobs MF, Lee KG, Zapallow CM, Nelson AJ. Short-latency afferent inhibition modulation during finger movement. *PLoS One*. 2013;8(4):e60496.
62. Nikolova M, Pondev N, Christova L, Wolf W, Kossev AR. Motor cortex excitability changes preceding voluntary muscle activity in simple reaction time task. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(2):212-9.
63. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett*. 1986;71(2):235-40.
64. Rushton DN, Rothwell JC, Craggs MD. Gating of somatosensory evoked potentials during different kinds of movement in man. *Brain*. 1981;104(3):465-91.
65. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2000;135(4):455-61.
66. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, et al. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2207-14.
67. Giorgetti M, Bacciottini L, Giovannini MG, Colivicchi MA, Goldfarb J, Blandina P. Local GABAergic modulation of acetylcholine release from the cortex of freely moving rats. *Eur J Neurosci*. 2000;12(6):1941-8.
68. Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo MF, Nitsche MA. Acute and Chronic Noradrenergic Effects on Cortical Excitability in Healthy Humans. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):634-43.
69. Nardone R, Bergmann J, Brigo F, Christova M, Kunz A, Seidl M, et al. Functional evaluation of central cholinergic circuits in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder: a TMS study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(3):413-22.
70. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*. 2008;1(4):345-62.
71. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*. 1998;119(2):265-8.

72. Hanajima R, Furubayashi T, Iwata NK, Shiio Y, Okabe S, Kanazawa I, et al. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Exp Brain Res.* 2003;151(4):427-34.
73. Florian J, Muller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *J Physiol.* 2008;586(2):495-514.
74. Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res.* 2002;143(2):240-8.
75. Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 1998;80(6):2870-81.
76. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2004;154(1):1-10.
77. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(5):794-9.
78. Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Addo A, Dertwinkel R, Zenz M, et al. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett.* 1999;270(3):137-40.
79. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201-6.
80. Conte A, Rocchi L, Nardella A, Dispenza S, Scontrini A, Khan N, et al. Theta-burst stimulation-induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PLoS One.* 2012;7(3):e32979.
81. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):504-32.
82. Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno LM, Allman C, Meikle R, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol.* 2011;589(Pt 23):5845-55.
83. Chuang WL, Huang YZ, Lu CS, Chen RS. Reduced cortical plasticity and GABAergic modulation in essential tremor. *Mov Disord.* 2014;29(4):501-7.
84. Hupfeld KE, Swanson CW, Fling BW, Seidler RD. TMS-induced silent periods: A review of methods and call for consistency. *J Neurosci Methods.* 2020;346:108950.
85. Young-Bernier M, Kamil Y, Tremblay F, Davidson PS. Associations between a neurophysiological marker of central cholinergic activity and cognitive functions in young and older adults. *Behav Brain Funct.* 2012;8:17.
86. Tamburin S, Manganotti P, Zanette G, Fiaschi A. Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents. *Exp Brain Res.* 2001;141(2):232-41.
87. Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F, Capone F, Dileone M, Oliviero A, et al. I-wave origin and modulation. *Brain Stimul.* 2012;5(4):512-25.
88. Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res.* 1999;129(1):77-86.
89. Tsang P, Jacobs MF, Lee KGH, Asmussen MJ, Zapallow CM, Nelson AJ. Continuous theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates short-latency afferent inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2253-9.

90. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol.* 2011;105(5):2150-6.
91. Fong PY, Spampinato D, Rocchi L, Hannah R, Teng Y, Di Santo A, et al. Two forms of short-interval intracortical inhibition in human motor cortex. *Brain Stimul.* 2021;14(5):1340-52.
92. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol.* 1998;509 (Pt 2)(Pt 2):607-18.
93. Batzianouli ET, Caranzano L, Nguenjo Nguissi NA, Miaz B, Herrmann FR, Benninger DH. The paired-pulse TMS paradigm of short intracortical inhibition is mediated by a reduction of repetitive motor neuron discharges. *J Neurophysiol.* 2024;131(3):541-7.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU				
Araştırmanın Açık Adı		Periferik Sinir Continous Teta Burst Stimülasyonunun (Periferik-c TBS) Kortikal Uyarılabilirlik Üzerine Etkisi		
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod		AEŞH-BADEK-2024-146		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etlik/ANKARA		
	TELEFON	0312 797 00 00/ 123098		
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Mehlika PANPALLI ATEŞ		
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Nöroloji		
	Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez/Klinik	Ankara Etlik Şehir Hastanesi		
	Araştırmanın Amacı	Tez <input type="checkbox"/> Akademik <input checked="" type="checkbox"/>		
	Tez Sahibi			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	PROSPEKTİF	<input checked="" type="checkbox"/>	
		Analitik	<input type="checkbox"/>	
		Kesitsel	<input checked="" type="checkbox"/>	
		Vaka-Kontrol	<input type="checkbox"/>	
		Kohort	<input type="checkbox"/>	
Metodolojik		<input type="checkbox"/>		
Anket/Ölçek		<input type="checkbox"/>		
Tanımlayıcı		<input type="checkbox"/>		
RETROSPEKTİF		<input type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:AEŞH-BADEK-2024-146	Tarih: 14/02/2024		
	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 kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			
Kurul Başkanı Prof. Dr. Hüseyin I İmza:				
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.				

EK 2. Orjinallik Ekran Çıktısı


TEZİN TAM BAŞLIĞI: PERİFERİK SINIR CONTİNOUS TETA BURST STİMÜLASYONUNUN (PERİFERİK-CTBS) KORTİKAL UYARILABİLİRLİK ÜZERİNE ETKİSİ

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: MEHLİKA PANPALLI ATEŞ

DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI: 87

ORJİNALLİK RAPORU			
% 10	% 10	% 3	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		% 4
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı		% 1
4	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı		% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı		<% 1
6	www.kanalistanbul.gov.tr İnternet Kaynağı		<% 1
7	ORAN, Adil, YILMAZ, Özlem and ÖZER, Görkem Turgut. "Türkiyede algısal sapmalar", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2011. Yayın		<% 1
8	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı		<% 1
noropsikiyatriarsivi.com			

EK 3. Dijital Makbuz

turnitin 

Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Mehlika Panpallı Ateş
Assignment title: T11
Submission title: Tez11
File name: Tez_cmt_6_NoRef.docx
File size: 8.02M
Page count: 72
Word count: 10,925
Character count: 80,307
Submission date: 08-Jul-2024 04:30PM (UTC+0300)
Submission ID: 2413896585

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİFERİK SINIR CONTINUOUS TETA BURST STİMÜLASYONUNUN
(“PERİFERİK-CTBS”) KORTİKAL UYARILABİLİRLİK ÜZERİNE
ETKİSİ

Doç. Dr. Mehlika PANPALLI ATEŞ

Klinik Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri-İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2024
T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Copyright 2024 Turnitin. All rights reserved.

9. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	Mehlika Panpalı Ateş
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	<input type="text"/>
HALEN GÖREVİ: Doçent Doktor	
YAZIŞMA ADRESİ: Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ortopedi-Nöroloji Kulesi, Nöroloji Kliniği	
TELEFON:	<input type="text"/>
E-MAIL:	<input type="text"/>

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2004	Lisans	Osmangazi Üniversitesi	Tıp
2007	Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi	Nöroloji
2021- 2024	Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2013-2022	Uzman Dr.	Nöroloji Anabilim Dalı	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2018	Visiting Observer	Klinik für Klinische Neurophysiologie (TMS, TACS and EEG; cortical excitability)	Georg-August-Universität Göttingen
2022	Doçent	Nöroloji Kliniği	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2022-Halen	Doçent	Nöroloji Kliniği	Ankara Etlik Şehir Hastanesi

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
Nöromusküler ve Kas Hastalıkları	Myastenia Gravis, Motor Nöron Hastalıkları, Miyopati Hastaları, Polinöropatiler ve diğer periferik sinir hastalıkları, Nöropatik Ağrı
Klinik Nörofizyoloji	ENMG, Uyarılmış Potansiyeller, Otonomik testler, Ardısıra sinir uyarımı, Hareket bozuklukları elektrofizyolojisi, Kognitif elektrofizyoloji, Kortikal uyarılabilirlik, Transkraniyal Manyetik Uyarım
Botulinum Toksin Uygulaması	Distoni ve Spastisite Hastaları

5. ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Batur Caglayan HZ, Nazliel B , Irkeç C , Dumlu A , Filiz A, **Panpalli Ates M**. Iron-Deficiency Anemia Leading to Transient Ischemic Attacks due to Intraluminal Carotid Artery Thrombus. *Case Rep Neurol Med*. 2013;813415.
2. **Panpalli Ates M**, Guven H , Comoglu SS . Temporary conduction block in acute motor axonal neuropathy. *Acta Neurol Belg*. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(3):425-427.
3. **Panpalli Ates M**, Karaman Y, Guntekin S, Ergun MA. Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2016;325:124-131.
4. Ferik S, Güven H, **Ateş MP**, Conkbayır I, Çomoğlu S, Güven B. Diabetic polyneuropathy, deep white matter lesions, and carotid atherosclerosis: is there any association? *Neurol Sci*. 2018;39(1):103-110. doi: 10.1007/s10072-017-3160-x.
5. **Panpalli Ates M**, Alaydın HC, Cengiz B. The Effect of the Anodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Cerebellum on the Motor Cortex Excitability. *Brain Res Bull*. 2018;140:114-119. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.012.
6. Akkoca M, **Ateş MP**, Yılmaz KB, İmamoğlu İ, Balas Ş, Tokgöz S, Akıncı M, Karabacak H, Ünlü E. The effect of lateral pectoral nerve sparing technique and radiotherapy on the pectoralis major muscle applied with modified radical mastectomy. *Asian J Surg*. 2019;42(3):501-506. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.08.003.
7. Bahtiyarca ZT, Karaahmet ÖZ, **Panpalli Ateş M**, Kırac Ünal Z, Çakıcı FA. Acute bilateral foot drop in a chronic alcoholic patient. *Turk J Phys Med Rehab*. 2019;65(x):i-vi doi: 10.5606/tftrd.2019.2244
8. **Panpalli Ates M**, Yılmaz Can F. Which Factors Can We Control the Transition from Mild Cognitive Impairment to Dementia? *J Clin Neurosci*. 2020:S0967-5868(19)32082-X. doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.015.
9. **Ates MP**, Dibek DM, Guven H, Comoglu SS. A Rare Complication of Bariatric Surgery; Guillain Barre Syndrome. *J Clin Images*. 2020;3(1):1051. doi: 10.33582/2690-8662/1051.
10. **Panpalli Ateş M**. Is Neutrophils/Lymphocytes Ratio Affected During 'Migraine Attacks with Aura' in Migraine Patients?. *JBACHS*. 2021; 5(2): 36-40. doi: 10.30621/jbachs.883583
11. **Ates MP**, Ferik S, Pektezel LD, Guven H, Comoğlu SS. Changes in the blink reflex during migraine with aura and the inter-attack period. *Neurol Sci Neurophysiol*. 2021 doi: 10.4103/nsn.nsn_176_20
12. Yılmaz Can F, **Panpalli Ateş M**. Investigation of the Prevalence of Cerebral Transverse Venous Sinus Stenosis in Idiopathic Intracranial Hypertension. *JBACHS*. 2021; 5(3): 132-136. doi: 10.30621/jbachs.948641

13. Aras MR, **Ates MP**, Albayrak M, Ozturk HBA, Yildiz A, Yilmaz F, Saglam B, Comoglu SS. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurological Diseases: A 9-Year, Single-Center Experience. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2021;43(3):49
14. Umay E, Sakin YS, **Ates MP**, Alicura S, Gundogdu I, Ozturk EA, Koc G. Esophageal dysphagia in neuromuscular disorder patients with validity and reliability study of the brief esophageal dysphagia questionnaire. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(2):315-324. doi: 10.1007/s13760-020-01563-4.
15. Karahmet OZ, Gurcay E, Balli Uz F, Tombak Y, **Panpalli Ates M**, Altinsoy S. The impact of aerobic exercise on fatigue, kinesiophobia and disease severity in myasthenia gravis patients. *Annals of Medical Research.* 2022; 29(5), 515–518. doi: 10.5455/annalsmedres.2021.09.563
16. **Panpalli Ates M**, Cetin BN, Ertugrul BN, Yuksektepe AE, Comoglu SS. Acute motor axonal neuropathy associated with COVID-19. *J. Exp. Clin. Med.* 2022;39(1):277-279. doi: 10.52142/omujecm.39.1.52.
17. Bahtiyarca ZT, Karahmet ÖZ, **Ates MP**, Akyüz EÜ Assessment of the relationship between COVID-19 and Guillain Barre syndrome: a single center pandemic experience. *Neurology Asia*, 2023; 28(2), 315-327. doi: 10.54029/2023fth
18. Can FY, **Ates MP**, Turan A. Can the sigmoid notch sign be used on cranial computed tomography to differentiate between thrombosis and hypoplasia of the cerebral transverse venous sinus? *Neurol Sci.* 2023 Jul 10. doi: 10.1007/s10072-023-06943-1.
19. Umay E, Eyigor S, Demirag K, Kaymak Karatas G, Gundogdu I, Giray E, **Panpalli Ates M**, Gonenli Kocer B, Gurcay E, Unlu Z, Bengisu S, Karahmet F, Bagcier F, Vural M, Aydeniz B, Kullukcu H, Oztekin F, Alicura S, Uz C, Barmak E, Uzunkulaoglu A, Adiguzel E. Best Practice Recommendations for Dysphagia Management in Intensive Care Unit (ICU): A Delphi Study from Multidisciplinary Experts in Turkey. *Dysphagia.* 2023 Aug 5. doi: 10.1007/s00455-023-10606-w.
20. Bahtiyarca ZT, Karahmet ÖZ, Cankurtaran D, Umay E, Tombak Yıldızkan Y, **Panpalli Ates M**. Clinical profiles of neuromuscular disorders: A tertiary hospital experience. *J Exp Clin Med* 2023; 40(3): 522-529 doi: 10.52142/omujecm.40.3.17.
21. Perdecioğlu GRG, **Panpalli Ates M**, Yürük D, Akkaya ÖT. Neuromodulation of the median nerve in carpal tunnel syndrome, a single-blind, randomized controlled study. *Korean J Pain.* 2023 Dec 8. doi: 10.3344/kjp.23232.
22. Perdecioğlu GRG, **Ates MP**, Yürük D, Can E, Yıldız G, Akkaya ÖT. A new neuromodulation method in chronic migraine; non-invasive pulsed radiofrequency, a single-blinded, randomised, controlled trial. *Ir J Med Sci.* 2023 Dec 26. doi: 10.1007/s11845-023-03598-x.
23. **Panpalli Ates M**, Karaca Umay E, Karahmet F, Gundogdu İ, Çelik G, Karahmet O. Is Autonomic Dysphagia Involved in Early-Stage Myasthenia Gravis?. *Neurophysiology* 2024 Apr 13;1-8 doi: 10.1007/s11062-024-09943-9

Uluslararası bilimsel kitap/kitap bölümü:

1. **Panpalli Ates M.** Otonom Sinir Sistemi. In: Tekin S, Kunt R, editors. Nörolojik Muayene, İnceleme ve Hastalıklar. 1st ed. Ankara; Akademisyen Press; 2020. pp. 413-25.

Yönetilen Tezler:

1. Daş Pektezel L, **Panpalli Ateş M**, Çomoğlu SS. Parkinson Hastalarında Derin Beyin Stimülasyonunun Kognitif fonksiyonlara Etkisinin P300 Potansiyeli ile değerlendirilmesi. (52. Ulusal Nöroloji Kongresi 2016; [S-69])