

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ASEMPTOMATİK İNTERNAL KAROTİD ARTER
DARLIĞINDA KORTİKAL SESSİZ PERİYOT VE
İNERHEMİSFERİK İNHİBİSYON
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HELİN KÖKMEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. EVREN BORAN

ANKARA
EKİM 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ASEMPTOMATİK İNTERNAL KAROTİD ARTER
DARLIĞINDA KORTİKAL SESSİZ PERİYOT VE
İNERHEMİSFERİK İNHİBİSYON
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HELİN KÖKMEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H. EVREN BORAN

ANKARA
EKİM 2025

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	HELİN KÖKMEN
Baba Adı	MEHMET
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	NÖROLOJİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: ASEPTOMATİK İNTERNAL KAROTİD ARTER DARLIĞINDA KORTİKAL SESSİZ PERİYOT VE İNTERHEMİSFERİK İNİBİSYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI: TEZ SINAVINI BAŞARIYLA GEÇTİĞİNE OY BİRLİĞİ İLE KARAR VERİLMİŞTİR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
DOÇ. DR.
H. EVRİEN BORAN

ÜYE
PROF. DR.
BÜLENT CENGİZ

ÜYE
PROF. DR.
FATMA GÖKDEM
YILDIZ SARIKAYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada destek olan, sabrı, emeği ve ayırdığı değerli zamanı için tez danışmanım **Doç. Dr. Evren Boran’a**,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin veri toplama aşamalarında karşılaştığım güçlüklerin aşılmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım **Prof. Dr. Bülent Cengiz, Prof. Dr. Bijen Nazhel, Prof. Dr. Hale Zeynep Batur Çağlayan ve Dr. Öğr. Üyesi Taylan Altıparmak’a**,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkıda bulunan, bilimsel bakış açılarıyla bana ilham veren **tüm değerli hocalarıma**,

Asistanlık yıllarımın ilk günlerinden itibaren dostlukları ve desteğiyle bu yoğun dönemi güzelleştiren **Hazal ve Ezgi’ye**, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **tüm asistan arkadaşlarıma**,

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, yardım ve desteklerini daima hissettiğim tüm **Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına**,

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgi, sabır ve desteğini esirgemeyen, en büyük şansım olan **canım annem, babam, kardeşlerime** ve özellikle varlığıyla her zaman bana güç veren **canım kız kardeşim Berfin’e** teşekkür ederim.

Dr. Helin Kökmen

Ekim 2025

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Karotid Arter Anatomisi ve Fizyolojisi	3
2.2 Asemptomatik İnternal Karotid Arter Darlığı (aICAS)	3
2.3 Asemptomatik Karotis Darlığında Hemodinamik ve Nörofizyolojik Etkiler	5
2.4 Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS).....	8
2.4.1 TMS'nin Çalışma Prensipleri	8
2.4.2 TMS Bobin Tipleri ve Uyarım Alanı	9
2.4.3 Nöronal Aktivasyon Mekanizması.....	10
2.4.4 TMS Uygulama Protokolleri	10
2.4.4.1 Tek Uyarımlı TMS (Single-Pulse TMS, spTMS)	11
2.4.4.2 Çift Uyarımlı TMS (Paired-Pulse TMS, ppTMS).....	11
2.4.4. Tekrarlı TMS (Repetitive TMS, rTMS)	12
2.5 Motor Eşik ve Motor Uyarılmış Potansiyeller (MEP)	12
2.6 Kortikal Sessiz Periyot (CSP)	13
2.6.1 Kontralateral Sessiz Periyot (CSP):.....	13
2.6.2 CSP'nin Klinik Önemi:	14

2.5.3 İnme ve Kortikal Sessiz Periyot (CSP) Değişiklikleri	15
2.5.4. Ipsilateral Sessiz Periyot (iSP)	17
2.6 Motor Korteksler Arası (M1–M1) Etkileşimler	18
2.6.1. İnterhemisferik Fasilitasyon (IHF)	20
2.6.2. İnterhemisferik İnhibisyon (IHI)	21
2.6.3. İnme Sonrası İnterhemisferik Değişiklikler	22
2.7. Amaç ve Hipotezler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Gönüllü Seçimi ve Veri Toplama.....	26
3.2. Kullanılan Cihazlar ve Kayıt Düzeni	27
3.3. Kullanılan TMS Protokolleri.....	29
3.3.1. “Hot-spot”, RMT ve Ts1mV Belirlenmesi.....	29
3.3.2. Bazal MEP Kaydı	29
3.3.3. Kortikal Sessiz Periyot (CSP)	29
3.3.4. İpsilateral Kortikal Sessiz Periyot (iSP)	29
3.3.5. İnterhemisferik Fasilitasyon ve İnhibisyon (IHF/IHI)	30
3.4. Veri İşleme ve İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ	70
7.KAYNAKLAR.....	72
8. ÖZET	84
9. SUMMARY	86

10. EKLER	88
10.1. Ek 1. Etik Kurul Onay Sayfası	88
10.2. Ek 2. Cihaz Prototipi	90
10.3. Ek 3. Olgu Rapor Formu	91
11. ÖZGEÇMİŞ	92



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Kısaltma Açılımı (Türkçe)	İngilizce Karşılığı
aICAS	Aseptomatik İnternal Karotid Arter Darlığı
AMT	Aktif Motor Eşiği
ASL	Arteriyel Spin Etiketleme
BOLD-fMRI	Kan Oksijen Düzeyine Bağımlı Fonksiyonel MRG
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAS	Karotis Arter Stentleme
CEA	Karotis Endarterektomi
CS	Koşullandırıcı Uyarı
CSP	Kortikal Sessiz Periyot
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DTI	Difüzyon Tensor Görüntüleme
ECA	Eksternal Karotid Arter
EMG	Elektromiyografi
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GABA-A	GABA-A Reseptörleri
GABA-B	GABA-B Reseptörleri
GİA	Geçici İskemik Atak
ICA	İnternal Karotid Arter
	Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis
	Active Motor Threshold
	Arterial Spin Labeling
	Blood Oxygen Level-Dependent fMRI
	Computed Tomography
	Carotid Artery Stenting
	Carotid Endarterectomy
	Conditioning Stimulus
	Cortical Silent Period
	Digital Subtraction Angiography
	Diffusion Tensor Imaging
	External Carotid Artery
	Electromyography
	Functional Magnetic Resonance Imaging
	Gamma-Aminobutyric Acid
	Gamma-Aminobutyric Acid Type-A Receptors
	Gamma-Aminobutyric Acid Type-B Receptors
	Transient Ischemic Attack (TIA)
	Internal Carotid Artery

Kısaltma Açılımı (Türkçe)	İngilizce Karşılığı
ICAS İnternal Karotid Arter Darlığı	Internal Carotid Artery Stenosis
ICF İntrakortikal Fasilitasyon	Intracortical Facilitation
IFCN Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu	International Federation of Clinical Neurophysiology
IHF İnterhemisferik Fasilitasyon	Interhemispheric Facilitation
IHI İnterhemisferik İnhibisyon	Interhemispheric Inhibition
ISI Uyarılar Arası Aralık	Interstimulus Interval
iSP İpsilateral Sessiz Periyot	Ipsilateral Silent Period
LICI Uzun Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon	Long-Interval Intracortical Inhibition
LIHI Uzun Aralıklı İnterhemisferik İnhibisyon	Long-Interval Interhemispheric Inhibition
MCA Orta Serebral Arter	Middle Cerebral Artery
MEP Motor Uyarılmış Potansiyel	Motor Evoked Potential
M1 Primer Motor Korteks	Primary Motor Cortex
MR Manyetik Rezonans	Magnetic Resonance
MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme	Magnetic Resonance Imaging (MRI)
MR-S / Manyetik Rezonans	Magnetic Resonance Spectroscopy
MRS Spektroskopisi	
MT Motor Eşiği	Motor Threshold
PET Pozitron Emisyon Tomografisi	Positron Emission Tomography
RMT İstirahat Motor Eşiği	Resting Motor Threshold
rTMS Tekrarlı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
rCBF Bölgesel Serebral Kan Akımı	Regional Cerebral Blood Flow

Kısaltma Açılımı (Türkçe)**İngilizce Karşılığı**

SICI	Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon	Short-Interval Intracortical Inhibition
SIHI	Kısa Aralıklı İnterhemisferik İnhibisyon	Short-Interval Interhemispheric Inhibition
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	İstatistiksel Paket Programı	Statistical Package for the Social Sciences
TCT	Transkallozal İletim Süresi	Transcallosal Conduction Time
TES	Transkraniyal Elektriksel Stimülasyon	Transcranial Electrical Stimulation
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon	Transcranial Magnetic Stimulation
TS	Test Uyarısı	Test Stimulus
TCAR	Transkarotid Arteriyel Revaskülarizasyon	Transcarotid Arterial Revascularization

Simgeler ve Birimler**Kısaltma Açılımı (Türkçe)****İngilizce Karşılığı**

ms	Milisaniye	Millisecond
μ V	Mikrovolt	Microvolt
mV	Milivolt	Millivolt
Hz	Hertz (Saniyedeki Döngü)	Hertz
kHz	Kilohertz	Kilohertz
SD	Standart Sapma	Standard Deviation

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bazal uyarım ve interhemisferik inhibisyon (IHI) paradigmasının şematik gösterimi.	31
Şekil 2. Çalışmaya katılan hasta grubu (a) ve kontrol grubunun (b) cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.	33
Şekil 3. Hasta grubunda internal karotid arter (ICA) darlığının tarafı (a) ve şiddeti (b) gösterilmiştir.	34
Şekil 4. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.	35
Şekil 5. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde 1 mV bazal değer, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) parametrelerinin karşılaştırılması.	36
Şekil 6. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde IHF4%, IHI10% ve IHI40% parametrelerinin karşılaştırılması.	37
Şekil 7. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.	38
Şekil 8. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.	39
Şekil 9. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde 1 mV bazal değer, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) parametrelerinin karşılaştırılması.	40
Şekil 10. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde IHF4%, IHI10% ve IHI40% parametrelerinin karşılaştırılması.	41
Şekil 11. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.	42

Şekil 12. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde RMT, 1 mV eşik parametrelerinin karşılaştırılması.	43
Şekil 13. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde 1 mV bazal, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 14. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde IHF4%, IHI10%, IHI40% değerlerinin karşılaştırılması.	45
Şekil 15. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.	46
Şekil 16. Stenotik taraf (n=19) ve kontrol grubu (n=40) RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 17. Hasta grup stenotik taraf ile kontrol grubunda IHF4, IHI10, IHI40 değerlerinin karşılaştırılması.	48
Şekil 18. Hasta grup stenotik taraf ile kontrol grubunda CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.	49
Şekil 19. Astenotik taraf ve kontrol grubu RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.	50
Şekil 20. Astenotik taraf ile kontrol grubunun IHF4%, IHI10%, IHI40% değerlerinin karşılaştırılması.	51
Şekil 21. Astenotik taraf ile kontrol grubu arasında CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.	52
Şekil 22. Stenotik ve astenotik parametreler arasındaki Spearman korelasyon matrisi.....	53

1. GİRİŞ

Motor sistemin sağlıklı işleyişi, yalnızca kortikal aktivasyonun bütünlüğü ile değil, aynı zamanda iki hemisfer arasındaki inhibitör-fasilitatör dengenin korunmasıyla da yakından ilişkilidir. Bu dengenin değerlendirilmesinde transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi non-invaziv nörofizyolojik yöntemler önemli bir araştırma aracıdır. TMS, birincil motor kortekse (M1) uygulanan uyarımlar yoluyla elde edilen motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtları ile kortikospinal yolların fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirebilirken; kortikal sessiz periyot (CSP) ve interhemisferik inhibisyon (IHI) gibi parametreler sayesinde kortikal inhibitör süreçler ve hemisferler arası etkileşimler analiz edilebilmektedir (1, 2).

Kortikal sessiz periyot, istemli kas aktivitesi sırasında motor uyarılmış potansiyeli takiben ortaya çıkan geçici elektromiyografik sessizlik dönemi olup başlıca GABA-B (gama-aminobütirik asit B) reseptör aracılı inhibitör mekanizmaları yansıtırken; IHI, bir hemisferin diğer hemisfer üzerindeki inhibitör etkisini ortaya koyan bir parametre olarak değerlendirilmektedir (3, 4). Bu iki parametrede gözlenen değişiklikler, özellikle hemisferler arası denge bozulmasının söz konusu olduğu inme gibi klinik durumlarda belirginleşmektedir. Nitekim inme sonrası dönemde kontralezyonel hemisferin artmış inhibitör etkisinin, ipsilezyonel motor korteksin uyarılabilirliğini baskıladığı ve bunun motor iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (5, 6).

Asemptomatik internal karotid arter darlığı (aICAS), klinik belirti oluşturmaksızın serebral perfüzyonda azalma ve kronik hipoperfüzyona neden olabilen, yaygın aterosklerotik hastalığın önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (7). Bu hasta grubunda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve arteriyel spin etiketleme (ASL) çalışmalarında, beyin kan akımında azalma ve kortikal kalınlıkta incelme gibi sessiz yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin varlığı ortaya konmuştur (8, 9). Bununla birlikte, aICAS olgularında hemisferler arası ileti ve inhibitör ağ organizasyonunu gibi nörofizyolojik süreçlerin TMS yöntemleriyle inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı görünmektedir.

Bu tez çalışmasında, asemptomatik ICA darlığı olan bireylerde TMS kullanılarak kortikal sessiz periyot (CSP) ve interhemisferik inhibisyon (IHI) gibi inhibitör süreçlerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Böylece, klinik belirti gelişmeden önce ortaya çıkabilecek nörofizyolojik değişikliklerin ortaya konması ve asemptomatik dönemde sessiz serebral disfonksiyonun daha iyi anlaşılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karotid Arter Anatomisi ve Fizyolojisi

Karotid arterler, beynin kanlanması için kritik öneme sahip ana damarlardır. Sağ ve sol ana karotid arterler, aort arkusundan ve brakiosefalik trunkustan çıkarak boyun bölgesinde seyir alırlar ve bifurkasyon seviyesinde internal (ICA) ve eksternal karotid arterlere (ECA) ayrılırlar. Internal karotid arterler, özellikle serebral hemisferlerin anterior ve medial kısımlarına kan temin eden ana damarlardır ve beyin kan akımının %70'inden fazlasını sağlar (10, 11).

Beynin oksijen ve glukoz gereksiniminin oldukça yüksek olması nedeniyle serebral perfüzyonun kesintisiz devam etmesi kritik öneme sahiptir. Karotid arter darlıkları, aterosklerotik plaklar veya diğer nedenlerle ortaya çıkabilir ve serebral dolaşımı etkileyebilir (7). Darlık derecesine bağlı olarak serebral kan akımında azalma ve hemodinamik rezervde bozulma meydana gelebilir. Bu durum, klinik olarak inme veya geçici iskemik atak gibi belirgin olaylara yol açabileceği gibi, asemptomatik olarak da seyredebilir (12).

2.2 Asemptomatik İnternal Karotid Arter Darlığı (aICAS)

Asemptomatik internal karotid arter darlığı (aICAS), genellikle internal karotid arterin proksimal segmentinde aterosklerotik plaklara bağlı %50 ve üzeri daralma ile tanımlanır. Bu darlık ipsilateralinde iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olmayan hastalarda saptanır (12, 13). Çoğu klinik çalışmada %60 ve üzeri darlık anlamlı, %70 ve üzeri ise ileri derece darlık olarak kabul

edilmektedir. Asemptomatik seyretmesine rağmen, bu durum yaygın aterosklerotik hastalığın önemli bir göstergesidir ve koroner arter hastalığı ile mortalite riskinde artışla ilişkilidir (12, 14).

Şiddetli (%70 ve üzeri) asemptomatik ICA darlığının toplumdaki prevalansı %0,1–3,1 arasında değişmekte ve yaş ile artış göstermektedir (15). Tüm iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinden büyük arter aterosklerozu sorumludur (12). Genel popülasyonda asemptomatik darlık genellikle fizik muayenede üfürüm duyulması veya başka bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında tesadüfen saptanmaktadır (16).

Aterosklerotik plaklar, türbülanslı akım ve osilatuar kesme stresinin yüksek olduğu damar bifurkasyonları gibi bölgelerde gelişme eğilimindedir (17). Plak rüptürü ve distal embolizasyon ya da ciddi hemodinamik akım azalması sonucunda iskemik olaylar ortaya çıkabilir. Özellikle ekolüsen (hipoekoik), heterojen, ülseratif plaklar ve intraplak hemorajiler emboli riskini artırmaktadır (18). Risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara kullanımı yer almaktadır (19).

İlk basamak tanıda renkli Doppler ultrasonografi tercih edilirken, ileri görüntüleme yöntemleri olarak BT anjiyografi, MR anjiyografi ve gerektiğinde DSA (Dijital Subtraksiyon Anjiyografi) kullanılabilir(20). Transkraniyal Doppler ile mikroemboli saptanması, serebrovasküler rezervin azalması, sessiz embolik infarktların varlığı ve plak ülserasyonu gibi yüksek risk göstergeleri, bu hasta grubunda ilerleyici nörovasküler riskin habercisidir (12).

Karotis stenozunun birincil komplikasyonu geçici iskemik atak veya inmedir. Aseptomatik ICA darlığında birincil tedavi yaklaşımı, inme riskini azaltmaya yönelik optimal medikal tedavidir. Bu tedavi; antiagregan ajanlar (örneğin asetilsalisilik asit, klopidoğrel), statinler, hipertansiyon ve diyabetin etkin kontrolü, sigaranın bırakılması ve yaşam tarzı değişikliklerini kapsar (12). Modern tedavi ile yıllık ipsilateral inme riski %0,9'e kadar düşmüştür (21). Ancak %70–99 ileri darlığı, yüksek emboli riski taşıyan plak özellikleri veya azalmış serebral rezervi olan ve cerrahi riski düşük seçilmiş hastalarda karotis endarterektomi (CEA) veya karotis stentleme (CAS) ya da transkarotid arteriyel revaskülarizasyon (TCAR) düşünülebilir (22, 23).

2.3 Aseptomatik Karotis Darlığında Hemodinamik ve Nörofizyolojik Etkiler

Aseptomatik ICA darlığı, klinik olarak belirgin nörolojik semptom olmadan seyreden ancak beyin üzerinde sessiz ve ilerleyici etkiler oluşturabilen bir patolojidir. Bu durum yalnızca gelecekteki inme riskinin bir göstergesi değil, aynı zamanda klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce beyin yapısı ve işlevinde subklinik düzeyde değişikliklerin gözlenebildiği bir süreç olarak değerlendirilmektedir (12).

Yüksek dereceli (>80%) aseptomatik tek taraflı ICA darlığı bulunan ve inme öyküsü olmayan hastalarda etkilenen hemisferde bölgesel serebral kan akımı (rCBF) anlamlı ölçüde azalmaktadır. Bu hipoperfüzyon özellikle frontal ve motor korteks gibi karotid arterin beslediği alanlarda belirgin olup bu bölgelerdeki

kortikal kalınlıkta azalma ile paralellik göstermektedir. Görsel korteks gibi posterior bölgelerde bu ilişkinin izlenmemesi, söz konusu yapısal değişikliklerin bölgesel hemodinamik etkilerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (9).

Marshall ve arkadaşlarının arteriyel spin etiketleme (ASL) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yaptığı çalışmada, asemptomatik ICA darlığı olan hastalarda rCBF ile kortikal kalınlık arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiş ve bunun kronik hipoperfüzyona bağlı sessiz ancak ilerleyici yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9). Ayrıca asemptomatik karotis plağı olan ve %50'nin altında darlık oluşturan hastalarda fonksiyonel beyin ağlarının topolojik organizasyonunda erken değişiklikler tespit edilmiş, bu değişikliklerin olası kompensatuvar adaptasyon mekanizmalarını yansıtabileceği belirtilmiştir (8). Bunun yanında birçok çalışma, karotis stenozunun yol açtığı beyin hipoperfüzyonunun serebrovasküler sistem tarafından çeşitli kompensatuvar mekanizmalarla dengelendiğini bildirmiştir. Shakur ve arkadaşları, artan darlık derecesine rağmen orta serebral arter (MCA) akımının çoğu olguda kollateral dolaşım sayesinde korunduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Zarrinkoob ve arkadaşları, 4D faz-kontrast MRG yöntemiyle, Willis poligonu üzerindeki anterior ve posterior kommunikan arterler ile oftalmik arterin devreye girerek serebral perfüzyonu dengelediğini ve distal hipoperfüzyonu önleyebildiğini göstermiştir (24, 25).

Asemptomatik ICA darlığı olan bireylerde sessiz serebral infarktların ve mikroembolik olayların daha sık görüldüğü bilinmektedir (26). Bu bireylerde serebrovasküler rezerv bozukluğunun gelecekteki inme ve geçici iskemik atak

(GİA) riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Bu veriler, asemptomatik ICA darlığının klinik açıdan sessiz seyretmesine rağmen merkezi sinir sistemi üzerinde erken ve ölçülebilir etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Hemodinamik ve yapısal değişikliklerin fonksiyonel sonuçları kortikal uyarılabilirlik ve interhemisferik bağlantısallık gibi elektrofizyolojik parametreler aracılığıyla incelenebilmektedir. TMS bu açıdan önemli bir yöntem olup kortikal motor çevreler ve hemisferler arası bağlantılar hakkında bilgi sağlar (1). Kortikal Sessiz Periyot (CSP) ve Interhemisferik İnhibisyon (IHI) gibi parametrelerdeki değişiklikler, asemptomatik ICA darlığında henüz klinik belirti ortaya çıkmadan önce bile motor sistemdeki fonksiyonel etkilenmeyi gösterebilir. Özellikle azalmış serebrovasküler rezerv ve mikroembolik olayların eşlik ettiği olgularda, klinik belirti gelişmeden önce bağlantısallıkta ortaya çıkan erken düzeydeki fonksiyonel etkilenmeler yani subklinik değişiklikler gözlenebilmektedir. Nitekim Tuo ve arkadaşları, asemptomatik karotis plağı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla fonksiyonel bağlantı ağlarının topolojik organizasyonunda bozulmalar olduğunu saptamıştır (8). Ji ve arkadaşları asemptomatik ICA oklüzyonu olan hastalarda frontal ve temporal bölgelerde azalmış aktiviteye karşın karşı hemisfer precuneusta artmış bağlantısallık saptamış ve bunun kompensatuvar reorganizasyonu yansıttığını belirtmiştir (28).

2.4 Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)

2.4.1 TMS'nin Çalışma Prensibi

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), insan beyin dokusunu non-invaziv şekilde uyarmaya olanak sağlayan bir tekniktir ve ilk olarak 1985 yılında Barker ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (29). TMS, Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır; kısa süreli ve yüksek yoğunluklu bir elektrik akımı, koruyucu bir kılıf içindeki bobinden geçirilerek güçlü ve hızla değişen bir manyetik alan oluşturulur (30). Bu manyetik alan, kafa derisi ve kafatasını minimal kayıpla geçerek altında yer alan kortikal dokuda ikinci bir elektrik akımı indükler. İndüklenen elektriksel alan, nöronal membran potansiyelinde değişikliğe yol açarak aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olur ve böylece hedeflenen kortikal alanlar geçici olarak uyarılır (31). Bu uyarım, kortikospinal yolağı aktive ederek ilgili kasta kasılmaya yol açar ve motor uyarılmış potansiyeller (MEP) kaydedilir (32). Uyarımın oluşturduğu elektrik akımının şiddeti, başlangıç akımının gücü ile orantılı olup kalvaryum ve beyin omurilik sıvısının özelliklerine bağlı olarak azalır. İnsan beyinde etkili nöronal aktivasyon oluşturabilmek için tipik olarak 4–8 kA şiddetinde akımlar, yaklaşık 100–200 μ s süreyle bobinden geçirilir; bu da bobin yüzeyine dik yönde yaklaşık 7–15 mA/cm² büyüklüğünde elektrik alanı indükler (30).

TMS, Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu'nun (IFCN) belirlediği güvenlik ve uygulama rehberleri doğrultusunda uygulandığında

güvenli bir yöntemdir ve nörolojik araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 33).

2.4.2 TMS Bobin Tipleri ve Uyarım Alanı

TMS ile oluşturulan elektrik alan kortikal yüzeye paraleldir. Bu nedenle indüklenen akım yüzeyel kortikal nöronları daha kolay uyarılırken, bazal gangliyonlar veya talamus gibi derin yapılara kadar penetre olamamaktadır. TMS uygulamalarında bobin tipi ve yapısı, manyetik alanın derinliğini ve odaklanma derecesini belirler ve hedef seçimi açısından kritik öneme sahiptir (34).

Dairesel Bobin: İlk kullanılan basit tasarımıdır, geniş alan uyarımı sağlar ancak odaklanma düşüktür (29, 34).

Sekiz Şekilli Bobin (Figure-of-8): En yaygın kullanılan bobin olup daha odaklı uyarım sağlar; motor korteks haritalama ve depresyon tedavisi gibi birçok durumda tercih edilir (34).

Koni Bobinleri: Koni ve çift koni bobinleri ise iki dairesel bobinin açıyla konumlandırılmasıyla oluşturulur ve daha derin kortikal alanların uyarılmasını sağlar; ancak geniş uyarım alanı nedeniyle odaklanma azalır (34, 35).

H-Bobin: Derin beyin uyarımı için geliştirilmiştir. Ancak geniş uyarım alanı nedeniyle odaklanma düşüktür ve karmaşık yapısı klinik kullanımını kısıtlamaktadır (34, 36).

Özel Araştırma Bobinleri: Sham bobinler plasebo kontrollü çalışmalar için, MRI-uyumlu bobinler ise görüntüleme ile eş zamanlı kullanım için geliştirilmiştir (34).

2.4.3 Nöronal Aktivasyon Mekanizması

TMS ile oluşturulan manyetik alan, motor kortekste piramidal nöronları internöronlar aracılığıyla aktive eder ve iki tip yanıt dalgası oluşur:

- **D-Dalgaları (Direct Waves):** Piramidal hücre aksonlarının doğrudan uyarılmasıyla ortaya çıkar ve kortikospinal yol boyunca hızlı, kısa latanslı yanıt oluşturur.
- **I-Dalgaları (Indirect Waves):** Kortikal internöronlar üzerinden piramidal hücrelerin dolaylı uyarımı sonucu ortaya çıkar. Sinaptik iletim nedeniyle D-dalgalarına göre daha uzun latans gösterir ve tekrarlayan yanıtlar oluşturabilir (37, 38).

Eşik düzeydeki TMS uygulamalarında genellikle I-dalgaları baskındır. Ancak bobin yönü değiştirilerek veya uyarım şiddeti artırılarak D-dalgaları da üretilebilir. Bu özellik, farklı nöral mekanizmaların incelenmesine ve TMS'nin klinik kullanımında parametre seçiminin önemine işaret etmektedir (37, 38).

2.4.4 TMS Uygulama Protokolleri

TMS, uygulama biçimine ve kullanılan protokollere göre farklı amaçlarla kullanılabilir. Başlıca TMS uygulama protokolleri tek uyarımlı (single-pulse

TMS), çift uyarımlı (paired-pulse TMS) ve tekrarlı TMS (repetitive TMS) olarak sınıflandırılmaktadır (30).

2.4.4.1 Tek Uyarımlı TMS (Single-Pulse TMS, spTMS)

Tek uyarımlı TMS, genellikle 4–8 saniyelik aralıklarla tek uyarımların uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Birincil motor korteks (M1) üzerine yapılan tekli uyarı, kortikospinal traktusu aktive ederek hedef kaslarda MEP oluşmasına neden olur (29, 30). Bu yöntem, kortikospinal yol bütünlüğü ve motor korteksin uyarılabilirliği hakkında bilgi verir. Tek uyarımlı TMS motor yolların değerlendirilmesinde ve kortikal uyarılabilirliğin belirlenmesinde kullanılmaktadır (30). Tekli TMS uygulaması kullanılarak santral motor ileti zamanı, istirahat motor eşiği (RMT), kortikal sessiz periyot (CSP) ve ipsilateral sessiz periyot (iSP) ölçümleri yapılabilmektedir (1, 32).

2.4.4.2 Çift Uyarımlı TMS (Paired-Pulse TMS, ppTMS)

Çift uyarımlı TMS’de iki uyarı belirli bir zaman aralığında (interstimulus interval, ISI) verilir ve bu şekilde korteksin inhibisyon ve fasilitasyon devreleri değerlendirilir. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI) ve intrakortikal fasilitasyon (ICF), motor korteksin inhibisyon-fasilitasyon dengesi hakkında bilgi verir (1, 39). IHI (interhemisferik inhibisyon) bir hemisferin motor korteksine uygulanan koşullandırıcı uyarımın (CS), karşı hemisferdeki motor kortekse uygulanan test uyarımının (TS) oluşturduğu MEP yanıtını baskılamasına dayanır. Elde edilen bulgular, hemisferler arasındaki motor sistem inhibisyon-fasilitasyon dengesi hakkında önemli nörofizyolojik bilgiler sağlamaktadır (40).

2.4.4.Tekrarlı TMS (Repetitive TMS, rTMS)

Tekrarlı TMS, belirli frekans ve desenlerde tekrarlanan manyetik uyarılarla uygulanır.

- Yüksek frekanslı rTMS (≥ 5 Hz) genellikle kortikal uyarılabilirliği artırırken,
- Düşük frekanslı rTMS (≤ 1 Hz) kortikal uyarılabilirliği azaltır rTMS, beyinde kalıcı nörofizyolojik değişiklikler oluşturabilme potansiyeli nedeniyle hem klinik tedavi (örneğin depresyon, kronik ağrı, felç rehabilitasyonu) hem de araştırma alanlarında yaygın kullanılmaktadır (30).

2.5 Motor Eşik ve Motor Uyarılmış Potansiyeller (MEP)

Birincil motor kortekse (M1) tek atım TMS atımı uygulandığında, hedef kaslarda elektromiyografik olarak kaydedilebilen motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ortaya çıkar.

- İstirahat Motor Eşik (RMT): Hedef kastan 50 μ V'luk MEP yanıtının %50 olasılıkla (10 uyarıdan en az 5'inde) elde edilebildiği en düşük uyarım şiddeti olarak tanımlanır. RMT, kortikospinal yolun bütünlüğü ve eksitabilitesi hakkında bilgi verir (32).
- MEP Amplitüdü ve Latansı: Amplitüd, kortikal ve spinal düzeydeki sinaptik iletim gücünü ve eksitabilitayı gösterirken, latans santral motor iletim zamanını yansıtır (32, 41).

2.6 Kortikal Sessiz Periyot (CSP)

Kortikal Sessiz Periyot (CSP), ilk olarak Merton ve Morton tarafından 1980 yılında tanımlanmış olup, motor korteksin transkraniyal elektriksel stimülasyonu (TES) sırasında devam eden istemli kas aktivitesinin geçici olarak kesilmesi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, motor korteksin fokal transkraniyal manyetik stimülasyonu ile el kaslarının istemli kasılma sırasında uyarılması sonucunda benzer fakat daha uzun süreli bir sessiz dönem gözlenmiş ve bu fenomen “kortikal sessiz periyot” olarak adlandırılmıştır (42).

2.6.1 Kontralateral Sessiz Period (CSP):

Kontralateral sessiz periyot (CSP), aktif olarak kasılan bir kasın karşı hemisferindeki motor kortekse uygulanan tek TMS uyarısı ile tetiklenen geçici EMG baskılanmasıdır. CSP süresi 100–300 ms arasında değişir ve uyarım şiddeti arttıkça uzar, ancak MEP büyüklüğü veya kasılma kuvveti ile ilişkili değildir (1, 43). CSP’nin erken fazı (yaklaşık 0–50 ms), spinal düzeydeki mekanizmalarla (Renshaw hücre aktivasyonu, motornöron refrakter dönemi ve disinaptik Ia inhibitör internöron aktivasyonu) ilişkilidir. Bununla birlikte, CSP’nin geç fazı (yaklaşık 50–200 ms) özellikle motor kortekste GABA-B reseptör aracılı inhibitör internöronlar tarafından yürütülen intrakortikal inhibisyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (43-45).

CSP yaygın olarak, deneklerin hedef kası maksimum kuvvetin %20 ila %30'u arasında gönüllü olarak kasmasıyla ve yaklaşık %130 RMT veya %150

AMT (Active Motor Threshold, aktif motor eşiği) yoğunluğunda bir test uyarımı ile kaydedilir (46).

CSP, farklı kaslarda kaydedilebilse de en uzun süre intrinsik el kaslarında gözlenir. Dominant olmayan elde CSP'nin daha uzun olduğu bildirilmiş olup, bu durum baskın hemisferdeki motor ağların daha yüksek uyarılabilirliğine işaret etmektedir (43). Yaşlanma ile CSP'nin genellikle kısaldığı (47), cinsiyetin ise anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (48).

CSP'nin fizyolojik temelinde GABA-B reseptörleri aracılı inhibitör mekanizmalar önemli rol oynar. Baklofen (spesifik bir GABA-B agonisti) uygulaması sonrasında CSP süresinin belirgin şekilde uzadığı gösterilmiştir. Ayrıca GABA geri alım inhibitörleri (tiagabin) veya GABA transaminaz inhibitörleri (vigabatrin) CSP'yi uzatırken, lorazepam gibi GABA-A modölatörlerinin düşük uyarım intensitelerinde CSP'yi uzattığı, yüksek uyarım intensitelerinde ise kısalttığı rapor edilmiştir. Bu veriler, kısa CSP'lerin GABA-A aracılı, uzun CSP'lerin ise GABA-B aracılı mekanizmaları daha fazla yansıttığını düşündürmektedir. CSP genellikle süresine göre değerlendirilir ve daha uzun CSP süreleri artmış intrakortikal inhibitör tonusu yansıtır (44, 49).

2.5.2 CSP'nin Klinik Önemi:

CSP'nin süresi ve özellikleri, insan motor korteksindeki inhibitör süreçlerin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. CSP, sağlıklı yaşlanma ile birlikte azalma, değişmeme veya artış gösterebilir. Ancak literatürdeki bu farklı

bulgular, CSP ölçüm protokollerindeki metodolojik heterojenlikten önemli ölçüde etkilenmektedir (44).

Klinik ve araştırma alanında CSP, epilepsi, distoni ve inme sonrası plastisite gibi farklı nörolojik durumlarda kortikal inhibisyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CSP, farklı nörolojik hastalıklarda kortikal inhibitör süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir nörofizyolojik göstergedir.

Çeşitli bozukluklarda CSP süresinde farklı yönlerde değişiklikler gözlenmektedir (50). Multipl sklerozda genellikle uzamış CSP süreleri bildirilmiş olup, bu bulgu artmış kortikal inhibitör aktiviteyi yansıtmaktadır (51). Amyotrofik lateral sklerozda CSP genellikle kısalmış olup hastalığın evresine göre değişiklik gösterebilir (52). Parkinson hastalığında ve distonide CSP sıklıkla kısalmış olup bu durum artmış motor kortikal eksitabilite ile ilişkilendirilmiştir. Epilepsilerde CSP değişkenlik göstermekte olup normal, kısalmış veya uzamış olabilmektedir (50).

2.5.3 İnme ve Kortikal Sessiz Periyot (CSP) Değişiklikleri

İnme, dünya çapında sakatlık ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir ve özellikle motor işlevlerdeki bozulma, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler (53). İnme sonrası motor fonksiyonlardaki bozulma, yalnızca lezyonlu bölgedeki nöronal kayıp ile değil, aynı zamanda sağlam kalan kortikal ağlarda ortaya çıkan plastisite ve nöral ağ değişiklikleri ile de ilişkilidir. Motor iyileşme süreçlerini anlamak ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmek için,

kortikal uyarılabilirlik ve beyin ağlarının plastisite kapasitesi üzerine yapılan nörofizyolojik araştırmalar kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda TMS, kortikal eksitabilite, intrakortikal inhibisyon ve interhemisferik bağlantı gibi parametreleri noninvaziv olarak değerlendirebilmesi sayesinde önemli bir araştırma aracı olarak öne çıkmaktadır (54).

Önceki TMS çalışmalarında, inme sonrası tüm evrelerde (akut, subakut ve kronik) motor korteksin uyarılabilirliğinde ve hemisferler arası bağlantılarda belirgin değişiklikler olduğu gösterilmiştir (1, 5, 6, 50, 55).

İnmenin ardından ortaya çıkan tipik nörofizyolojik model, lezyonlu hemisferde azalmış uyarılabilirlik ve buna karşılık kontralezyonel hemisferde artmış uyarılabilirlik şeklindedir. Bu dengesizliğin zamanla düzelmesi, motor fonksiyon iyileşmesi ile yakından ilişkilidir (54, 56, 57).

İnme sonrası yapılan çalışmalar, ipsilezyonel hemisferde CSP'nin sıklıkla uzadığı, bunun ise artmış kortikal inhibisyonun göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur (50, 58). Ayrıca CSP değişiklikleri lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır; primer motor korteksin (M1) etkilenmesi durumunda CSP'nin genellikle kısaldığı, M1 dışındaki bölgelerin (örneğin somatosensoriyel korteks veya parietal alanlar) etkilenmesi durumunda ise belirgin şekilde uzadığı rapor edilmiştir (59). Özellikle subkortikal inmelerde, bu uzama daha belirgin olup, bu bulgu kortikal ağlardaki inhibitör dengenin yeniden yapılandığını düşündürmektedir (59).

2.5.4. Ipsilateral Sessiz Periyot (iSP)

Ipsilateral Sessiz Periyot (iSP), tonik olarak kasılan bir kasta, aynı taraf motor korteksine TMS uygulanmasıyla ortaya çıkan kısa süreli yüzey EMG sessizliğidir. iSP, esas olarak korpus kallozum üzerinden gerçekleşen transkallozal inhibisyonu yansıtır (44, 60).

iSP genellikle TMS'den 30–40 ms sonra başlar ve 20–25 ms sürer. Katılımcılarda kas yorgunluğunu önlemek amacıyla ya düşük düzeyde (%15–20 maksimum istemli kasılma) sürekli kasılma yapılması ya da kısa süreli, yüksek şiddette kasılma tekrarları arasında dinlenme aralıkları verilmesi tavsiye edilmektedir (43, 44). Kasılma miktarı, uyarı akım yönü veya el baskınlığının iSP üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır (43, 61).

TMS ile uyarılan hemisferden çıkan uyarıcı glutamaterjik lifler, karşı hemisferde inhibitör GABAerjik internöronları aktive eder ve bu da motor çıkışta geçici bir baskılanmaya neden olur (3, 62). iSP tipik olarak süresi, derinliği ve alanı ile değerlendirilir. Daha uzun ve derin iSP, daha güçlü interhemisferik inhibisyonu ifade eder. Ayrıca kontralateral MEP başlangıcı ile iSP başlangıcı arasındaki süre transkallozal ileti süresi (TCT) gibi metriklerle değerlendirilir (44).

iSP'nin spinal düzeyde inhibisyona yol açmaması, fenomenin tamamen kortikal kökenli olduğunu desteklemektedir (44, 63). Korpus kallozum lezyonları veya agenezisinde iSP'nin kaybolması ya da gecikmesi, fenomenin transkallozal doğasını doğrular (44, 64). Ayrıca multipl skleroz, şizofreni gibi kallozal

patolojilerde ve korpus kallozumu tam gelişmemiş çocuklarda iSP anormallikleri bildirilmiştir (44, 65). Bu bulgular, iSP'nin hem nörogelişimsel hem de nörodegeneratif süreçlerde önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Chen ve arkadaşları, farklı uyarı şiddetleri ve akım yönlerinin iki farklı IHI formuna etkisini incelemiş ve 40 ms aralıklı IHI'nin iSP süresiyle anlamlı korelasyon gösterdiğini, ancak 8 ms aralıklı IHI ile korelasyon göstermediğini bildirmiştir. Bu bulgu, iSP ve IHI40'ın benzer nöronal mekanizmaları paylaşabileceğini, ancak IHI8'in farklı bir mekanizma ile oluştuğunu düşündürmektedir (4). Ayrıca iSP'nin süresi, koşullandırıcı uyarı (CS) zamanlaması ile değiştirilebilmektedir: test uyarısından (TS) 3 ms önce verilen eşik altı bir CS iSP'yi kısaltırken (66), TS'den 1,5–3 ms sonra verilen motor eşik seviyesindeki bir CS iSP'yi uzatmaktadır (67). Bu bulgular, iSP'nin beyin iki hemisferi arasındaki iletişimi sağlayan kortikal devreler tarafından düzenlendiğini ve dışsal uyarılarla modüle edilebildiğini göstermektedir.

2.6 Motor Korteksler Arası (M1–M1) Etkileşimler

Korpus kallozum, sol ve sağ serebral hemisferleri birbirine bağlayan, motor, duysal ve bilişsel bilginin aktarımında rol oynayan büyük bir beyaz madde bandıdır (68). Bu iki hemisferi birbirine bağlayan organizasyon, presentral girusta yer alan primer motor kortekste de gözlenir; burada vücudun kaslarının temsili, motor korteksin gri maddesinde somatotopik bir harita şeklinde düzenlenmiş olup (69), bu organizasyonun korpus kallozumun beyaz maddesinde de korunduğu gösterilmiştir (70). Korpus kallozum aksonları, periferik sinir

sistemine motor komutları ileten dev piramidal nöronlardan farklı nöronlardan kaynaklanmaktadır (71). Bu bağlantılar uyarıcı (glutamaterjik) özellik gösteren transkallozal nöronlar aracılığıyla karşı hemisferdeki inhibitör (GABAerjik) internöronları aktive eder (3, 62).

Bu transkallozal bağlantılar çift uyarılı transkraniyal manyetik stimülasyon (paired-pulse TMS) protokolleri ile noninvaziv olarak değerlendirilebilmektedir. Yapılan çalışmalar, bu etkileşimlerin hem inhibe edici hem de fasilitate edici olabileceğini göstermektedir (2, 3, 72).

Ferbert ve arkadaşları (3), insanlarda transkallozal bağlantısalılığı invaziv olmayan bir yöntemle araştıran ilk çalışmayı gerçekleştirmiştir. TMS kullanılarak koşullandırılmış MEP genliklerini, koşullandırılmamış MEP genlikleriyle karşılaştırılmış ve ilk kez interhemisferik inhibisyonu göstermişlerdir. Bu çalışma, sağlıklı insanlarda kısa intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyonu aracılık eden farklı devreler arasındaki interhemisferik etkileşimlerin değerlendirilmesinde sonraki çalışmalara kaynak olmuştur (4). Koşullandırma-test aralığı 1–5 ms olduğunda test MEP'inde fasilitasyon, 6–15 ms ve daha uzun aralıklarda ise (özellikle koşullandırma uyarısı şiddeti arttığında) inhibisyon gözlemlenmiştir (2, 62, 73).

İnterhemisferik motor bağlantısalılık bir hemisferin primer motor korteksine eşik üstü koşullandırıcı uyarı (CS) verilmesi ve ardından karşı hemisferin motor korteksine eşik üstü test uyarısı (TS) protokolüyle ölçülür. En yaygın kullanılan yöntemlerden biri dual-coil TMS paradigması olup bu

yöntemde, bir hemisfere uygulanan CS ile diğer hemisfere kısa bir zaman aralığı sonrasında TS verilir. CS uygulanması sonucu test edilen hemisferin kortikospinal uyarılabilirliği baskılanır. Bu durum, kas üzerinden kaydedilen MEP genliğinde azalma olarak gözlenir. Elde edilen MEP baskılanması miktarı, IHI'nin niceliksel göstergesidir (68).

2.6.1. İnterhemisferik Fasilitasyon (IHF)

İnterhemisferik fasilitasyon (IHF), hedef kasın ipsilateralindeki M1 üzerine (ISI 3–6 ms) veya premotor kortekse (ISI 6–8 ms) CS uygulanması ve ardından karşı taraftaki M1'e test uyarısı TS uygulanmasıyla elde edilir (43, 74, 75).

IHF'nin büyüklüğü ve latans dağılımı, interhemisferik inhibisyon (IHI) ile ilişkilidir. Bu iki etki, aynı transkallozal yollar üzerinden iletilen sinyallerin, farklı zaman aralıklarında ve farklı kortikal devreler aracılığıyla oluşturduğu eksitator ve inhibitör yanıtları yansıtmaktadır (76). IHF'nin daha çok geç I-dalgalarının (özellikle I3 dalgası) modülasyonu üzerinden ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu fasilitasyonun, hemisferler arası hızlı iletim yapan eksitator transkallozal lifler aracılığıyla, hedef hemisferdeki kortikal nöronal ağlarda geçici bir uyarılabilirlik artışına neden olduğu düşünülmektedir (43, 75). Ayrıca, 80 ms'den uzun ISI'lerde de (uzun latanslı IHF) fasilitatör etkiler bildirilmiştir (77).

2.6.2. İnterhemisferik İnhibisyon (IHI)

IHI, bir hemisferdeki M1'e eşik üstü CS uygulanmasının ardından karşı M1'e verilen -TS yanıtı olarak elde edilen MEP yanıtındaki küçülmeye ölçülür (2, 77, 78). IHI, distal kaslarda proksimal kaslara göre daha belirgindir. Epidural kayıtlar, IHI'nin kortikal düzeyde gerçekleştiğini ve özellikle geç I-dalgalarının (I3) baskılanmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (43). CS, karşı motor korteksteki GABAerjik inhibitör devreleri aktive eden eksitator transkallozal lifleri uyarır ve bu da TS'nin oluşturduğu MEP yanıtında inhibisyonuna yol açar (2, 43).

IHI, en yaygın çalışılan interhemisferik motor bağlantısallık protokolüdür ve iki farklı zaman penceresiyle tanımlanır: kısa latanslı IHI (SIHI, 6–11 ms, maksimum etki ~9,6 ms) ve uzun latanslı IHI (LIHI, 20–50 ms) (2, 43, 76).

LIHI'nin GABA-B reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmişken, SIHI'nin nörotransmitter temeli bilinmemekle birlikte GABA-A aracılı mekanizmalarla oluştuğu ileri sürülmüştür (79).

- **Kısa Aralıklı İnhibisyon (IHI10):** Yaklaşık 8–10 ms ISI (maksimum etki 9,6 ms) ile ortaya çıkar (2, 76) ve özellikle kısa aralık intrakortikal inhibisyon (SICI) ile etkileşim halindedir. Bu etki, GABA-B reseptör aracılı inhibitör mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (2).

- **Uzun Aralıklı İnhibisyon (IHI40):** Yaklaşık 40 ms ISI ile ortaya çıkar ve uzun aralık intrakortikal inhibisyon (LICI) ile daha yakın ilişkili olup,

postsinaptik GABA-B reseptör aktivitesinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (2, 80).

İki farklı zaman penceresinde gözlenen IHI'nin farklı nöronal devreler üzerinden işlendiği düşünülmektedir. IHI10, motor performans sırasında kolaylıkla modüle edilebilirken, IHI40'nin daha stabil olup, temel interhemisferik dengeyi yansıttığı kabul edilmektedir. Ayrıca, her iki IHI formunun da koşullayıcı hemisferdeki lokal inhibitör ve fasilitatör devrelerle (ör. SICI, LICI, ICF) etkileşime girdiği gösterilmiştir (60).

2.6.3. İnme Sonrası İnterhemisferik Değişiklikler

M1–M1 etkileşimleri, iki elin koordinasyonu ve bilateral motor kontrolün sağlanması açısından önemlidir. Sağlıklı bireylerde interhemisferik inhibisyon, iki hemisfer arasında karşılıklı ve dengeli bir ilişki içindedir ve motor kontrolün yürütülmesi için önemlidir (2, 81).

İnme sonrası hemisferler arası etkileşimlerde de belirgin değişiklikler gözlenir. İnmenin akut evresinde interhemisferik denge bozulur ve etkilenen hemisferden sağlam hemisfere olan transkallozal inhibisyon kaybı görülür. Böylece sağlam hemisferin motor korteksinde uyarılabilirlikte artış ortaya çıkar (56, 82). Bu artış, beynin etkilenen tarafın fonksiyon kaybını telafi etmeye yönelik erken dönem bir plastisite yanıtı olarak yorumlanmaktadır. Kronik dönemde ise sağlam hemisferden etkilenen hemisfere yönelik artmış transkallozal inhibisyon gelişir (5, 56, 83). Bu artmış baskılama, özellikle hareket başlangıcında belirgin olup paretik ekstremitenin motor performansını sınırlayabilir. Dolayısıyla, kronik

inme sonrası iyileşme sürecinde sağlam hemisferin aşırı baskınlığı potansiyel bir engel haline gelebilir ve tedavi stratejilerinde bu dengesizliğin düzeltilmesi önem kazanmaktadır (5, 6, 56, 83).

İpsilateral Sessiz Periyot (iSP) ölçümü, GABAerjik inhibisyonu ve kas aktivasyonu sırasında ortaya çıkan transkallozal etkileri yansıtmaktadır (55). Bu yöntemde inme geçirmiş bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla iSP süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Subakut dönemde (inmeden sonraki ilk haftalar) bu uzama daha belirgin olup, her iki hemisfer yönünde de artmış inhibisyon gözlenmiştir. Kronik dönemde (inmeden sonraki aylar–yıllar) bu fark azalmış, bazı çalışmalarda ise sağlıklı bireylerle arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (55, 68). İnmeli hastalarda iSP ölçümleri hem etkilenen hemisferden etkilenmeyen hemisfere hem de etkilenmeyen hemisferden etkilenen hemisfere doğru yapılmıştır. Subakut dönemde iSP süresinin belirgin şekilde uzadığı ve etkilenmiş hemisferin karşı hemisfer üzerinde daha uzun süreli inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (55, 68). Benzer şekilde, etkilenmeyen hemisferden etkilenmiş hemisfere doğru yapılan ölçümlerde de iSP süresinin uzadığı rapor edilmiştir (68, 84, 85). Kronik dönemde ise her iki yönde de gözlenen bu artmış inhibisyon kaybolmuş ve sağlıklı bireylerle anlamlı bir fark bulunmamıştır (68).

Kortikal lezyonlu hastalarda iSP yanıtının zaman zaman tespit edilemediği, buna karşın subkortikal lezyonlu bireylerde bu yanıtın korunduğu rapor edilmiştir (84). Bu durum, kortikal bağlantıların erken dönemde daha ciddi

şekilde etkilendiğini, subkortikal düzeyde ise bu ağın kısmen korunduğunu düşündürmektedir.

Bu bulgular, kortikal sessiz periyot ve interhemisferik inhibisyon ölçümlerinin yalnızca inme sonrası patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında değil, aynı zamanda rehabilitasyon ve nöromodülasyon yaklaşımlarının (örneğin, repetitif TMS, transkraniyal doğru akım stimülasyonu) hedeflenmesinde de önemli olduğunu ortaya koymaktadır. İnme sonrasında karşı hemisferin inhibisyonundaki dengesizliğin paretik el fonksiyonlarını olumsuz etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, IHI ölçümleri motor fonksiyonların iyileştirilmesine yönelik rehabilitasyon programlarının planlanmasında ve nöromodülasyon stratejilerinde yol gösterici bir parametre olarak değerlendirilebilir (86-89).

2.7. Amaç ve Hipotezler

Bu çalışmanın amacı, asemptomatik internal karotid arter darlığı (aICAS) olan bireylerde TMS ile elde edilen nörofizyolojik parametreleri değerlendirmek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. Bu kapsamda RMT, 1 mV MEP ortaya çıkarmak için en düşük uyarı şiddeti (Ts1mV), interhemisferik fasilitasyon (IHF4), interhemisferik inhibisyon (IHI10, IHI40), kortikal sessiz periyot (CSP) ve ipsilateral sessiz periyot (iSP) ölçümleri incelenmiştir. Ayrıca stenotik ve astenotik hemisferlerin ayrı ayrı analiziyle hemisferler arası dengenin durumu değerlendirilmiştir.

Çalışmanın hipotezleri şunlardır:

1. Stenotik hemisfer ile astenotik hemisfer arasındaki interhemisferik bağlantısallık farklılık gösterir.
2. aICAS olgularındaki interhemisferik bağlantısallık sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı farklıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Ortak Uygulama ve Araştırma Merkezi (NÖROM) Klinik Nörofizyoloji ve Beyin Uyarımı Laboratuvarında yapılmıştır. 11.09.2025–11.10.2025 tarihleri arasında, dahil edilme kriterlerini karşılayan tek taraflı asemptomatik internal karotid arter darlığı (aICAS) olan bireyler ile yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı gönüllüler prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan 26.08.2025 tarihli ve E-61749811-000-3961724 sayılı Tıbbi Etik Kurul onayı alınmıştır. Katılımcılar, Serebrovasküler Hastalık Polikliniği'nde takipli ve tek taraflı aICAS olan hastalardan sağlanmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.1 Gönüllü Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 18 yaş üstünde olmak
2. Bilinen herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmamak
3. Santral sinir sisteminin uyarılabilirliğini etkileyebilecek ilaç kullanmamak (Antidepresan, antiepileptik, anksiyolitik vs)
4. Elde kayıt yerinde belirgin skar, amputasyon olmaması
5. Dominant olarak sağ elini kullanmak
6. Yapılacak testlere koopere olabilmek

7. Hasta grubu için yukarıdaki kriterlere ilaveten asemptomatik tek taraflı internal karotid arter darlığı olması ve Doppler ultrasonografi ve/veya BT anjiyografi ile doğrulanmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Epilepsi, fokal nöbet, febril konvülziyon veya senkop öyküsü olması
2. Kafa bölgesinde metal implant (derin beyin stimülasyonu, koklear implant vs) olması
3. Kardiyak pacemaker olması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, el dominansı gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Hasta grubunda ayrıca internal karotid arter darlığına ait taraf bilgisi (sağ/sol), darlık yüzdesi, darlığın doppler ultrasonografi ve/veya BT anjiyografi ile doğrulandığı yöntem standart form aracılığıyla kaydedilmiştir. Tüm katılımcılarda motor korteks uyarım eşiği (RMT, Ts1mV), bazal MEP amplitüdü, IHF4, IHI10, IHI40, CSP, iSP ölçümleri alınmış ve analiz edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar ve Kayıt Düzeni

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) uyarıları için *Duomag MP-Dual* (DEYMED Diagnostic s.r.o., Hronov, Çekya) cihazı kullanılmıştır. Uyarılar 70 mm çapında iki adet 8-şekilli (figure-of-eight) coil aracılığıyla uygulanmıştır.

Her iki coil, uyarım yapılacak primer motor korteks (M1) bölgesine, abduktor pollicis brevis (APB) kasında en yüksek ve tutarlı Motor Uyarılmış Potensiyel (MEP) yanıtının alındığı nokta (“hot-spot”) üzerine yaklaşık 45° açıyla, coil düzlemi sagittal eksene eğimli olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu noktalar belirlenip işaretlendikten sonra, coil pozisyonları sabit tutularak çalışma boyunca aynı konumda kalacak biçimde her iki hemisfere ait coil düzeni korunmuştur.

İki coil, ikili uyarım protokollerinde (interhemisferik inhibisyon ve fasilitasyon ölçümlerinde) sırasıyla koşullayıcı (conditioning) ve test uyarıları (test pulse) vermek amacıyla kullanılmıştır.

Elektromiyografi (EMG) kayıtları, *D-440 4-Channel Isolated EMG Amplifier* (Digitimer Ltd., Letchworth Garden City, Birleşik Krallık) aracılığıyla elde edilmiştir. Verilerin kaydı ve dijital ortama aktarılması için *CED Power1401* analog–dijital dönüştürücü (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Birleşik Krallık) kullanılmış, analizler *Signal* yazılımı v6.0 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, Birleşik Krallık) ile yapılmıştır.

EMG kayıtları sırasında bant geçiren filtre aralığı 3 Hz–10 kHz, örneklem hızı ise 10 kHz olarak ayarlanmıştır.

3.3. Kullanılan TMS Protokolleri

3.3.1. “Hot-spot”, RMT ve Ts1mV Belirlenmesi

Abduktor pollicis brevis (APB) kasında en tutarlı MEP yanıtı oluşturan kortikal nokta (“hot-spot”) saptanmıştır. İstirahat koşulunda, ≥ 50 μ V pikten-pike MEP amplitüdünün on uyarının en az beşinde elde edildiği en düşük TMS şiddeti RMT olarak tanımlanmıştır. Aynı yöntemle, 1 mV pikten-pike MEP amplitüdü oluşturan en düşük uyarım şiddeti Ts1mV olarak belirlenmiştir.

3.3.2. Bazal MEP Kaydı

Ts1mV şiddetinde sağ ve sol APB kasından ayrı ayrı 15'er yanıt kaydedilmiştir. Bu kayıtların ortalaması alınarak her bir hemisfer için bazal MEP amplitüdü hesaplanmıştır.

3.3.3. Kortikal Sessiz Periyot (CSP)

İlgili APB kasında maksimum kasılmanın %20–30'u düzeyinde tonik aktivite sağlanırken, RMT'nin %140'ında tekli TMS uyarısı uygulanmıştır. Sekiz tekrar alınmış, sinyaller averajlanarak rektifiye edilmiştir. CSP süresi, MEP bitiminden itibaren istemli EMG aktivitesinin uyarı öncesi seviyeye döndüğü ana kadar olan süre olarak ölçülmüştür.

3.3.4. İpsilateral Kortikal Sessiz Periyot (iSP)

Aynı kasılma düzeyinde, RMT'nin %140'ında ipsilateral motor kortekse tekli TMS uyarısı verilmiştir. On altı tekrar alınmış, yanıtlar averajlanarak

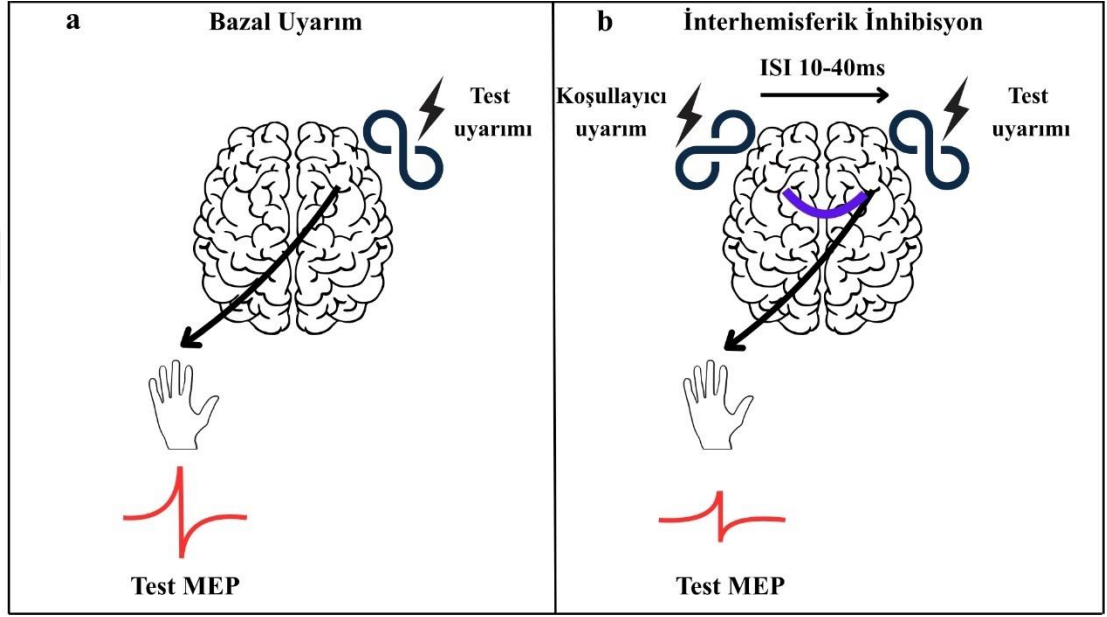
rektifiye edilmiştir. iSP süresi, istemli EMG aktivitesinin yaklaşık üçte birine azaldığı noktadan, uyarı öncesi aktivite seviyesine geri döndüğü ana kadar olan süre olarak ölçülmüştür.

3.3.5. İnterhemisferik Fasilitasyon ve İnhibisyon (IHF/IHI)

Çift bobinli ikili uyarım protokolü kullanılarak, koşullayıcı uyarı ile test uyarısı arasında ISI 4, 10 ve 40 ms olacak şekilde üç farklı koşul değerlendirilmiştir. Tüm koşullarda hem koşullayıcı uyarı hem de test uyarısı Ts1mV şiddetinde verilmiştir. Çıktı ölçütü, koşullandırılmış test uyarısı MEP genlik ortalamasının bazal test MEP genlik ortalamasına oranı olarak hesaplanmıştır.

- Sağ hemisferden sol hemisfere interhemisferik etki değerlendirilmesi:
 - IHF-4 ms: Sağ M1'e Ts1mV verildikten 4 ms sonra sol M1'e Ts1mV uygulanmış, sağ APB'den 15 tekrar kaydedilmiştir. Koşullandırılmış sol M1 test yanıtı, bazal sol M1 1 mV MEP'e oranlanmıştır.
 - IHI-10/40 ms: Sağ M1'e Ts1mV verildikten 10 ve 40 ms sonra sol M1'e Ts1mV uygulanmış, her koşul için 15'er tekrar alınmıştır. Koşullandırılmış sol M1 test yanıtı, bazal sol M1 1 mV MEP'e oranlanmıştır.
- Sol hemisferden sağ hemisfere interhemisferik etki değerlendirilmesi:
 - IHF-4 ms: Sol M1'e Ts1mV verildikten 4 ms sonra sağ M1'e Ts1mV uygulanmış, sol APB'den 15 tekrar kaydedilmiştir. Koşullandırılmış sağ M1 test yanıtı, bazal sağ M1 1 mV MEP'e oranlanmıştır.

- IHI-10/40 ms: Sol M1'e Ts1mV verildikten 10 ve 40 ms sonra sağ M1'e Ts1mV uygulanmış, her koşul için 15'er tekrar alınmıştır. Koşullandırılmış sağ M1 test yanıtı, bazal sağ M1 1 mV MEP'e oranlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Bazal uyarım ve interhemisferik inhibisyon (IHI) paradigmasının şematik gösterimi.

(a) Bazal uyarım: Tek hemisfere uygulanan test uyarımı sonucunda karşı taraftaki el kasında motor uyarılmış potansiyel (Test MEP) oluşur. Bu yanıt, koşullayıcı uyarım olmadan elde edilen bazal MEP genliğini temsil eder.

(b) İnterhemisferik inhibisyon (IHI): Test uyarımından önce karşı hemisfere koşullayıcı uyarım uygulanır. Koşullayıcı uyarım, korpus kallozum aracılığıyla inhibitör sinyaller göndererek test hemisferinden elde edilen MEP amplitüdünü azaltır. Bu azalma, hemisferler arası inhibitör etkileşimin (transkallozal inhibisyonun) bir göstergesidir.

3.4. Veri İşleme ve İstatistiksel Analiz

Her iki taraf için RMT, Ts1mV, bazal MEP amplitüdleri, IHF-4 ms, IHI-10 ms, IHI-40 ms yanıt oranları, CSP ve iSP süreleri elde edilmiştir. Artefakt içeren yanıtlar analiz dışında bırakılmıştır.

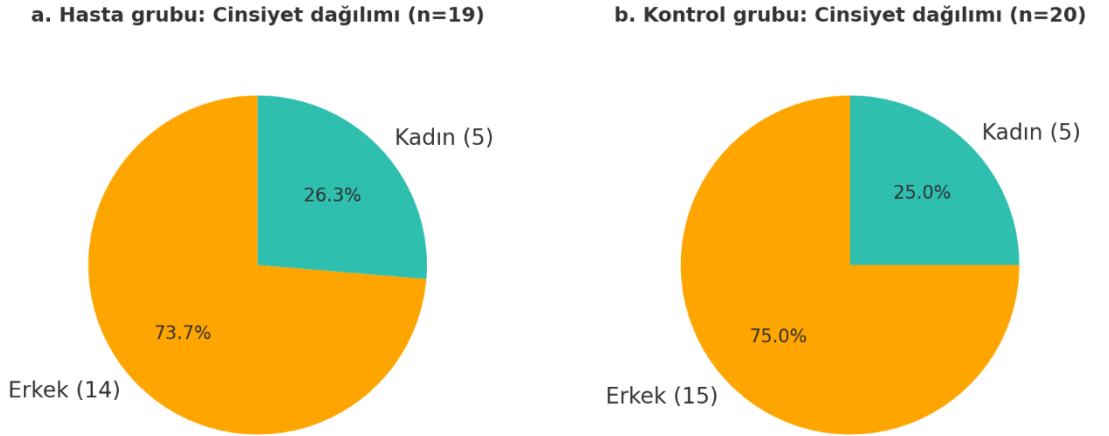
İstatistiksel analizler SPSS v22 programı ile yapılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Shapiro–Wilk testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda hemisferler arası verilerinin karşılaştırmalarında, veriler normal dağılım gösterdiğinde bağımlı örneklem t-testi, normal dağılım göstermediğinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. Hasta ile kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılmasında ise veriler normal dağılım gösterdiğinde bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Parametreler arası ilişkiler Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20 asemptomatik internal karotid arter darlığı olan hasta ve 20 sağlıklı gönüllü katılmıştır. 20 hastanın 1'inde MEP elde edilemediği için çalışmadan çıkarılmıştır. 20 sağlıklı gönüllünün hepsinde MEP elde edilmiştir ve çalışmadan herhangi bir sağlıklı gönüllü çıkarılmamıştır.

19 hastanın yaş ortalaması $65,2 \pm 8,9$ iken, 20 kontrolün yaş ortalaması $60,2 \pm 7,8$ 'dür ($t(37) = 1,875$, $p = 0,069$).

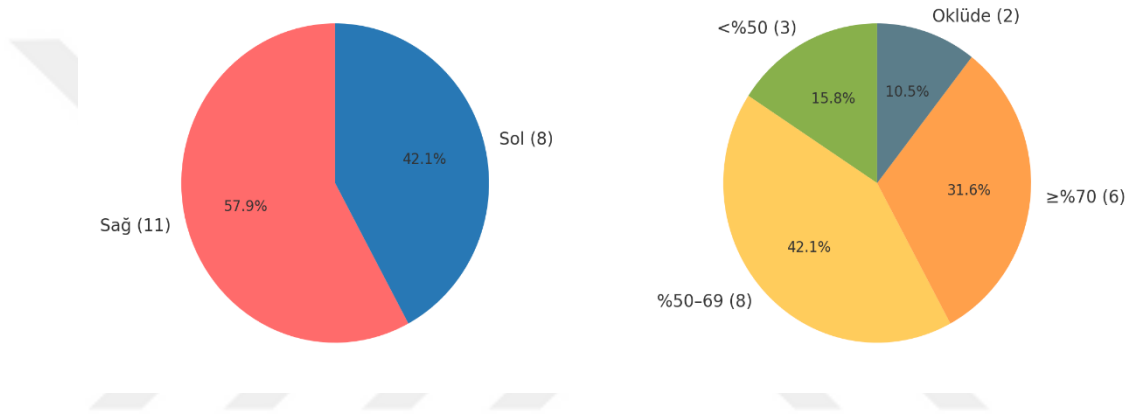
Hastalardan 14'ü (%73,7) erkek, 5'i, (%26,3) kadındı. Sağlıklı gönüllülerin 15'i (%75) erkek, 5'i (%25) kadındı (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmaya katılan hasta grubu (a) ve kontrol grubunun (b) cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Hastaların ICA darlıkları 11'i (%57,9) sağ taraflı, 8'i (%42,1) sol taraflıdır. Hastaların ICA darlıklarının 3'ü (%15,8) %50'nin altında, 8'i (%42,1) %50-69 arasında, 6'sı (%31,6) %70 üzerindeyken, 2'si (%10,5) oklüdeydi (Şekil 3).

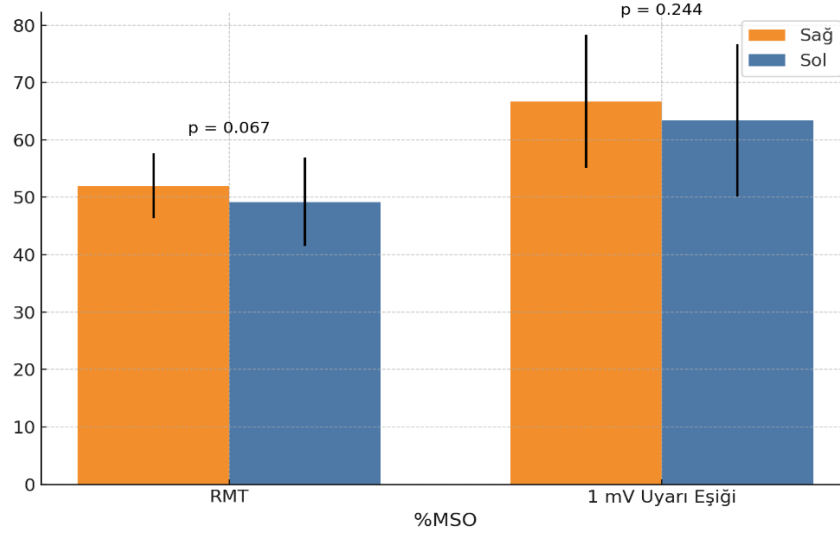
a. Hasta grubu: ICA darlık tarafı (n=19) **b. Hasta grubu: ICA darlık şiddeti (n=19)**



Şekil 3. Hasta grubunda internal karotid arter (ICA) darlığının tarafı (a) ve şiddeti (b) gösterilmiştir.

Kontrol grubunda RMT değerleri sağda $52,0 \pm 5,7$, solda ise $49,2 \pm 7,7$ olarak bulunmuştur ($t(19) = 1,942$, $p = 0,067$). 1 mV uyarı eşiği sağda $66,7 \pm 11,6$, solda $63,4 \pm 13,3$ 'tür ($t(19) = 1,203$, $p = 0,244$) (Şekil 4).

Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Hemisfer RMT ve 1 mV Uyarı Eşiği Değerleri



Şekil 4. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. RMT, 1 mV eşik açısından sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

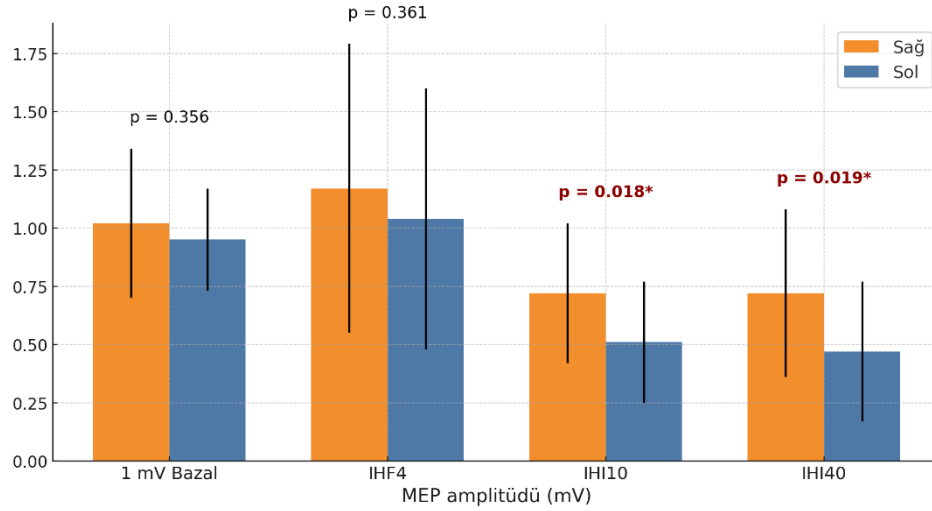
Bazal 1 mV MEP amplitüdü sağ hemisferde $1,02 \pm 0,32$ mV, sol hemisferde $0,95 \pm 0,22$ mV olarak ölçülmüştür ($t(19) = 0,947$, $p = 0,356$) (Şekil 5).

IHF4 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $1,17 \pm 0,62$ mV, solda $1,04 \pm 0,56$ mV olup ($t(19) = 0,936$, $p = 0,361$) (Şekil 4); bazal MEP'e göre oranları sırasıyla $\%114,6 \pm 52,5$ ve $\%110,6 \pm 57,2$ 'dir ($t(19) = 0,293$, $p = 0,773$). Bu parametreler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Şekil 6).

IHI10 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $0,72 \pm 0,30$ mV, solda $0,51 \pm 0,26$ mV olarak saptanmış ve sağ tarafta elde edilen MEP genlikleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($t(19) = 2,600$, $p = 0,018$)

(Şekil 5). Ancak bazal MEP’e göre oranları (IHI10%) ($72,0 \pm 24,6$ ve $55,7 \pm 29,8$) arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($t(19) = 1,939$, $p = 0,067$) (Şekil 6). Benzer şekilde IHI40 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $0,72 \pm 0,36$ mV, solda $0,47 \pm 0,30$ mV olup sağ tarafta MEP genlikleri sola göre anlamlı yüksek saptanmış ($t(19) = 2,553$, $p = 0,019$) (Şekil 5); buna karşın bazal MEP’e göre oranlar (IHI40%) ($70,9 \pm 33,5$ ve $50,2 \pm 31,5$) arasında fark istatistiksel düzeye ulaşmamıştır ($t(19) = 1,890$, $p = 0,074$) (Şekil 6).

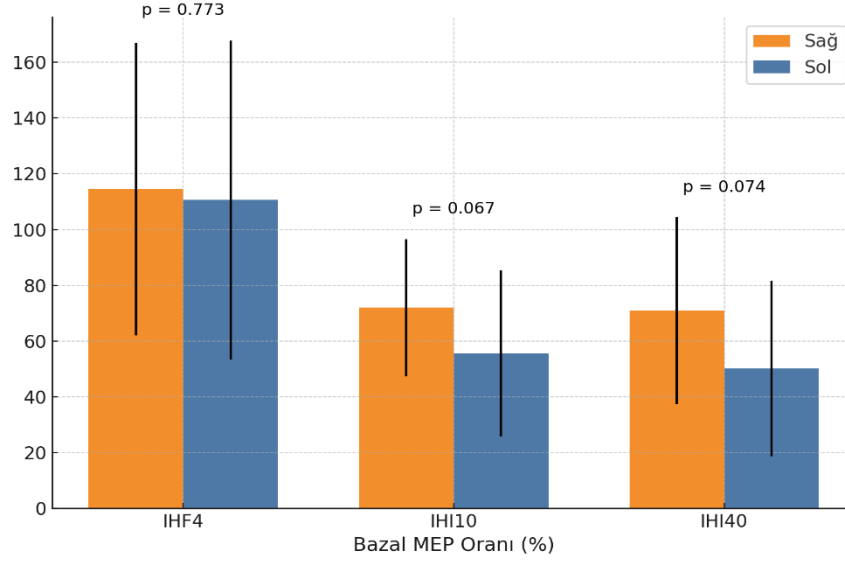
Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Hemisfer 1 mV Bazal, IHF4, IHI10 ve IHI40 Değerleri



Şekil 5. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde 1 mV bazal değer, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) parametrelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. IHI10 ve IHI40(mV) parametrelerinde sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$), diğer parametrelerde anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Hemisfer Oransal Parametreler (IHF4, IHI10, IHI40)

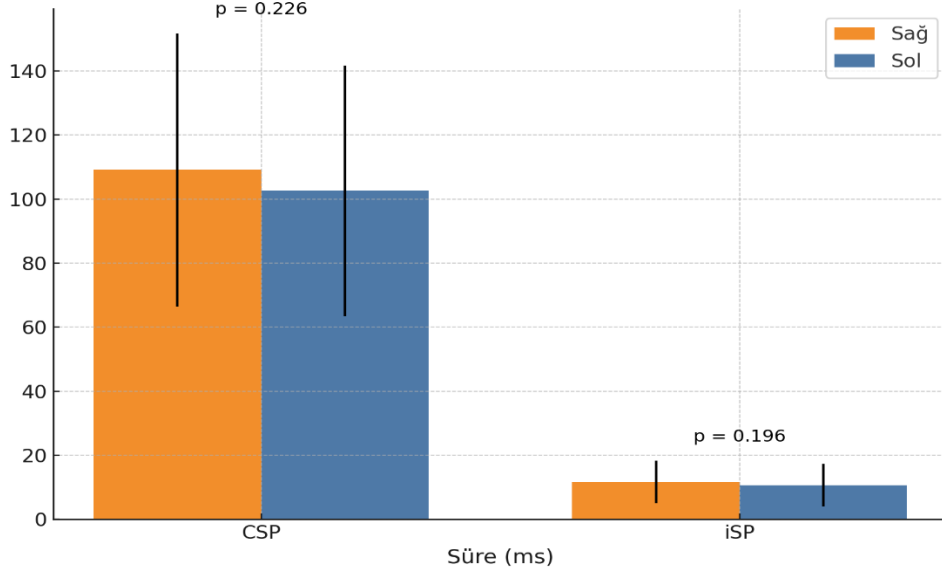


Şekil 6. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde IHF4%, IHI10% ve IHI40% parametrelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. Oransal parametreler açısından sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

CSP süreleri sağda $109,1 \pm 42,7$ ms, solda $102,6 \pm 39,1$ ms ($t(19) = 1,252$, $p = 0,226$); iSP süreleri ise sağda $11,6 \pm 6,6$ ms ve solda $10,6 \pm 6,6$ ms olarak bulunmuştur ($t(19) = 1,339$, $p = 0,196$). Sağ ve sol taraf CSP ve iCSP süreleri arasında da anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 7).

Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Hemisfer CSP ve iSP Süreleri



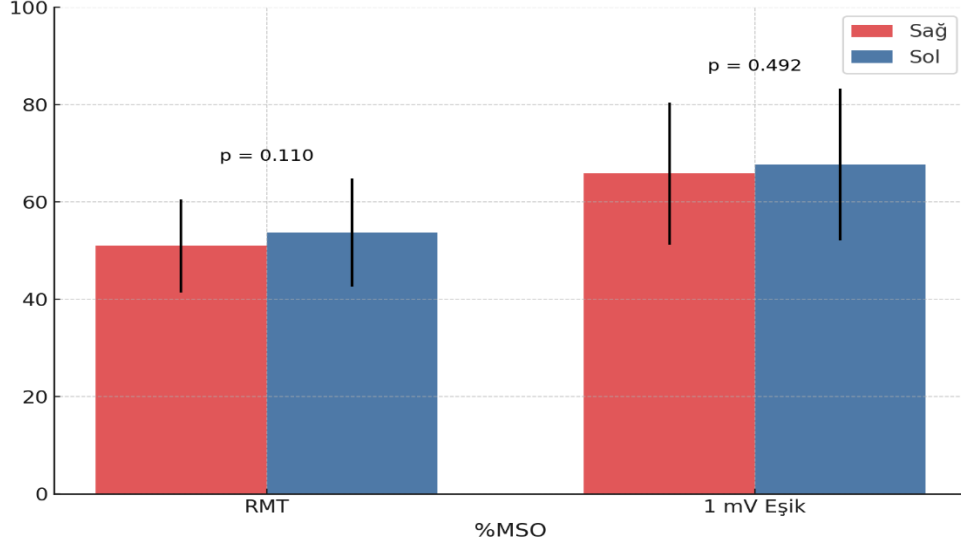
Şekil 7. Kontrol grubunda sağ ve sol hemisferde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. CSP ve iSP süreleri açısından sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hasta grubunda RMT değerleri sağda $51,0 \pm 9,6$ iken, solda ise $53,7 \pm 11,1$ olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($t(18) = -1,681$, $p = 0,110$) (Şekil 8).

1 mV uyarı için eşik değeri sağda $65,9 \pm 14,6$, solda ise $67,7 \pm 15,6$ olarak belirlenmiştir ($t(18) = -0,702$, $p = 0,492$) ve aralarında sınırda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 8).

Hasta Grubunda RMT ve 1 mV Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 8. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları temsil etmektedir. Sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$)

1 mV bazal değer sağda $1,10 \pm 0,33$ mV, solda ise $0,91 \pm 0,31$ mV bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($t(18) = 2,394$, $p = 0,028$) (Şekil 9).

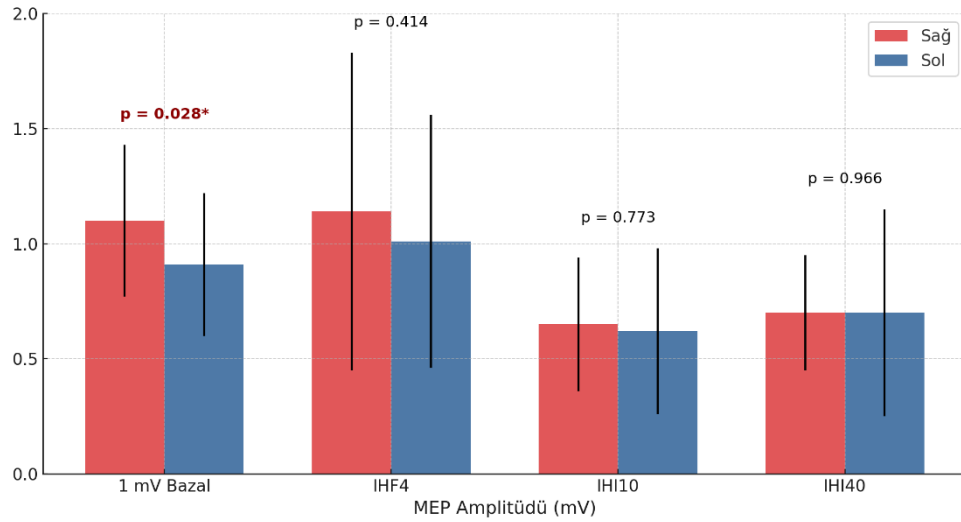
IHF4 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $1,14 \pm 0,69$ mV, solda $1,01 \pm 0,55$ mV olarak ölçülmüştür ve anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($t(18) = 0,837$, $p = 0,414$) (Şekil 9). IHF4'ün bazal MEP'e oranı (IHF4) sağda $\%106,4 \pm 51,0$, solda ise $\%118,4 \pm 70,0$ olarak hesaplanmıştır ve anlamlı fark saptanmamıştır ($t(18) = -0,683$, $p = 0,503$) (Şekil 10).

IHI10 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $0,65 \pm 0,29$ mV, solda $0,62 \pm 0,36$ mV olarak tespit edilmiştir ve aralarında anlamlı

farklılık bulunmamıştır ($t(18) = 0,293$, $p = 0,773$) (Şekil 9). IHI10'un bazal MEP'e oranı (IHI10) sağda $\%61,2 \pm 23,1$, solda ise $\%73,5 \pm 46,1$ olarak saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($t(18) = -0,963$, $p = 0,348$) (Şekil 10).

IHI40 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri sağda $0,70 \pm 0,25$ mV, solda $0,70 \pm 0,45$ mV bulunmuştur ve anlamlı fark saptanmamıştır ($t(18) = -0,043$, $p = 0,966$) (Şekil 9). IHI40'ın bazal MEP'e oranı (IHI40) sağda $\%65,5 \pm 21,1$, solda ise $\%79,1 \pm 45,8$ olarak hesaplanmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($t(18) = -1,131$, $p = 0,273$) (Şekil 10).

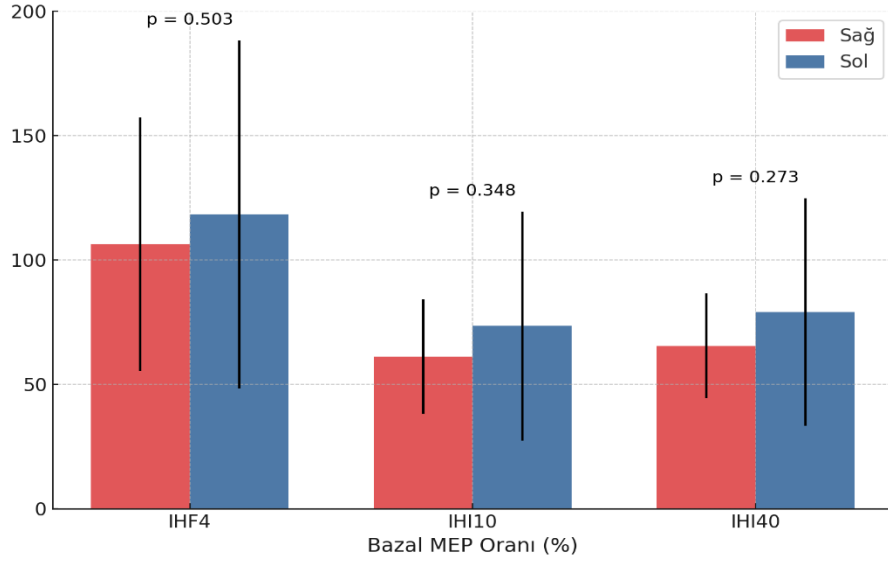
Hasta Grubunda 1 mV Bazal Değer, IHF4, IHI10 ve IHI40 Parametrelerinin Karşılaştırılması



Şekil 9. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde 1 mV bazal değer, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) parametrelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. Yalnızca 1 mV bazal değerde sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,028$). Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Hasta Grubunda Oransal Parametrelerin (IHF4, IHI10, IHI40) Karşılaştırılması

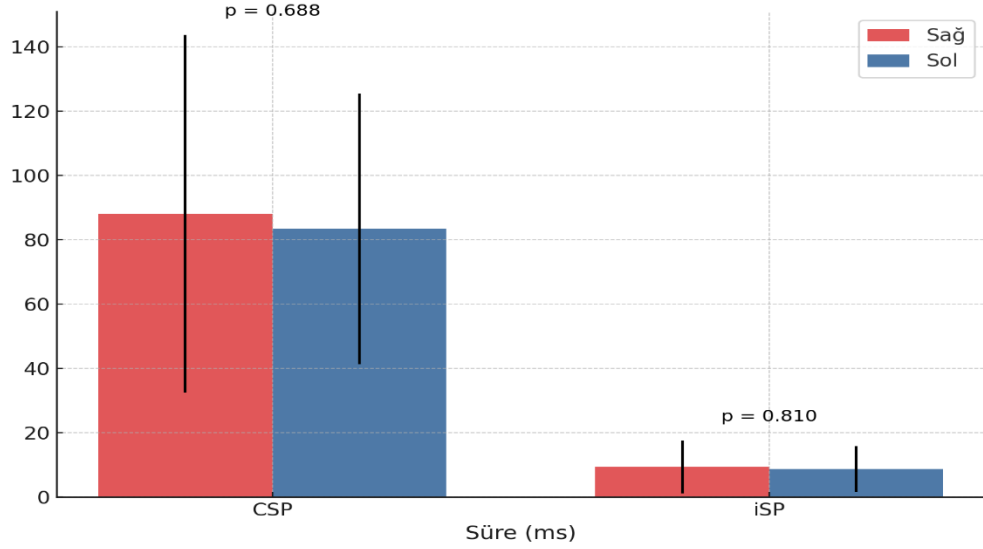


Şekil 10. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde IHF4%, IHI10% ve IHI40% parametrelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. Tüm parametreler açısından sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$)

CSP süreleri sağda $88,1 \pm 55,7$ ms, solda ise $83,4 \pm 42,1$ ms olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($t(18) = 0,408$, $p = 0,688$). iSP süreleri sağda $9,4 \pm 8,2$ ms, solda ise $8,7 \pm 7,1$ ms olarak ölçülmüştür ve Wilcoxon testi sonucunda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($Z = -0,240$, $p = 0,810$) (Şekil 11)

Hasta Grubunda CSP ve iSP Sürelerinin Karşılaştırılması



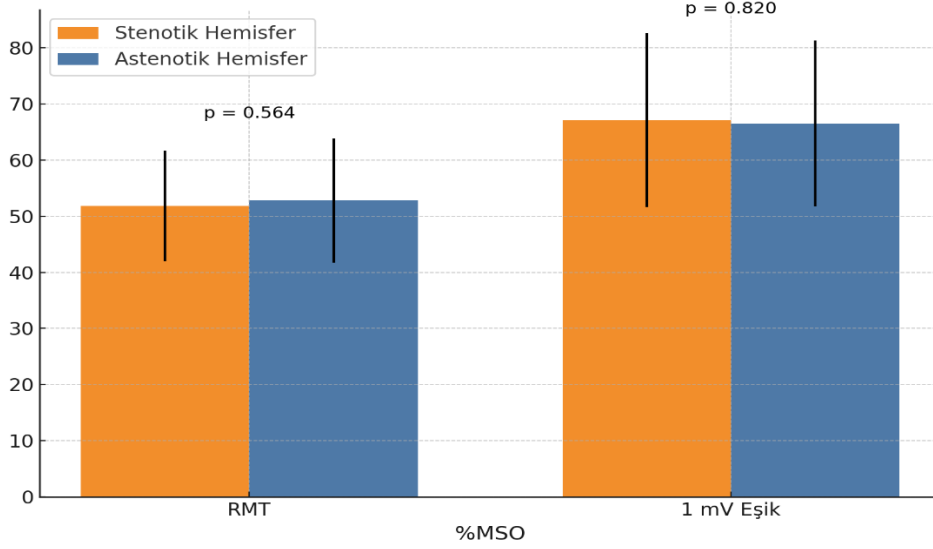
Şekil 11. Hasta grubunda sağ ve sol hemisferde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. CSP ve iSP süreleri açısından sağ ve sol hemisfer arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hasta grubunda darlık tarafına göre lateralize edilip analiz yapıldığında, ipsilateral(stenotik) RMT $51,8 \pm 9,8$ iken, kontralateral(astenotik) RMT $52,8 \pm 11,1$ olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($t(18) = -0,588$, $p = 0,564$) (Şekil 12).

1 mV uyarı için eşik değeri ipsilateral (stenotik) $67,1 \pm 15,5$ olarak bulunmuş, kontralateralde (astenotik) ise $66,5 \pm 14,8$ saptanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($t(18) = 0,231$, $p = 0,820$) (Şekil 12).

Hasta Grubunda (Stenotik - Astenotik Hemisfer) RMT ve 1 mV Eşik



Şekil 12. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde RMT, 1 mV eşik parametrelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. RMT ve 1 mV eşik değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

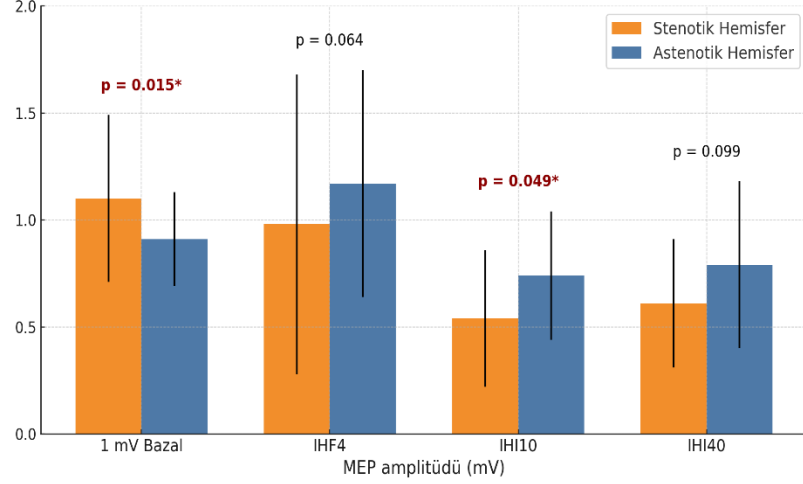
Hasta grubunda stenotik hemisferde bazal MEP amplitüdü $1,10 \pm 0,39$ mV iken, astenotik hemisferde $0,91 \pm 0,22$ mV olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t(18) = 2,695$, $p = 0,015$) (Şekil 13).

IHF4 protokolü ile elde edilen MEP genlik değerleri stenotik hemisferde $0,98 \pm 0,70$ mV, astenotik hemisferde ise $1,17 \pm 0,53$ mV olarak tespit edilmiştir ve Wilcoxon testi sonucunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($Z = -1,851$, $p = 0,064$) (Şekil 13). IHF4'ün bazal MEP'e (IHF4) stenotik hemisferde $\%89,0 \pm 48,3$, astenotik hemisferde ise $\%135,9 \pm 64,0$ olarak hesaplanmıştır ve aralarında anlamlı bir farklılık izlenmiştir ($t(18) = -3,355$, $p = 0,004$) (Şekil 14).

IHI10 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri stenotik hemisferde $0,54 \pm 0,32$ mV, astenotik hemisferde ise $0,74 \pm 0,30$ mV olarak tespit edilmiştir ve Wilcoxon testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık izlenmiştir ($Z = -1,972$, $p = 0,049$) (şekil 13). IHI10'un bazal MEP'e oranları (IHI10) stenotik hemisferde $\%49,9 \pm 25,2$, astenotik hemisferde ise $\%84,7 \pm 38,3$ olarak bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($t(18) = -3,389$, $p = 0,003$) (şekil 14).

IHI40 protokolünde elde edilen ortalama MEP genlik değerleri stenotik hemisferde $0,61 \pm 0,30$ mV, astenotik hemisferde ise $0,79 \pm 0,39$ mV olarak tespit edilmiştir ve Wilcoxon testi sonucunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($Z = -1,650$, $p = 0,099$) (şekil 13). IHI40'ın bazal MEP'e oranları (IHI40) stenotik hemisferde $\%55,9 \pm 23,8$, astenotik hemisferde ise $\%88,7 \pm 38,8$ olarak hesaplanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır ($t(18) = -3,370$, $p = 0,003$) (şekil 14).

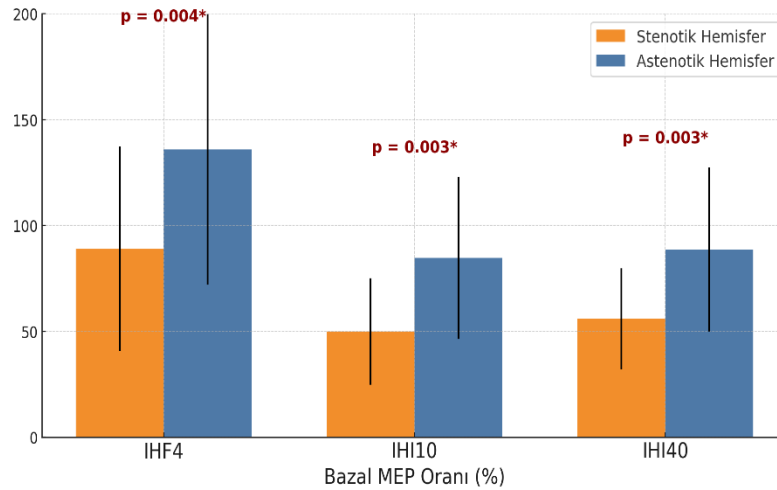
Hasta Grubunda (Stenotik - Astenotik Hemisfer) 1 mV Bazal, IHF4, IHI10 ve IHI40 Değerleri



Şekil 13. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde 1 mV bazal, IHF4, IHI10 ve IHI40(mV) değerlerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. 1 mV bazal ve IHI10 parametrelerinde anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$), diğer parametrelerde anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

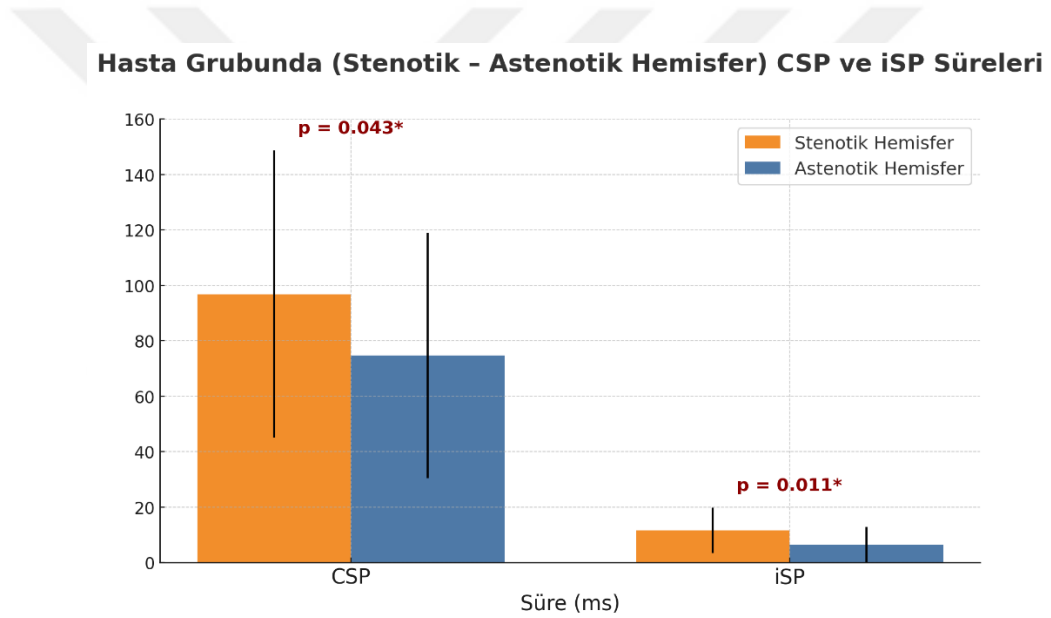
Hasta Grubunda (Stenotik - Astenotik Hemisfer) IHF4, IHI10 ve IHI40 Bazal MEP Oranları (%)



Şekil 14. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde IHF4%, IHI10%, IHI40% değerlerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. Tüm parametrelerde astenotik hemisfer lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,01$).

CSP süreleri stenotik hemisferde $96,8 \pm 51,8$ ms, astenotik hemisferde ise $74,7 \pm 44,2$ ms olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık izlenmiştir ($t(18) = 2,179$, $p = 0,043$). iSP değerleri stenotik hemisferde $11,6 \pm 8,2$ ms, astenotik hemisferde ise $6,5 \pm 6,3$ ms olarak tespit edilmiş ve Wilcoxon testi sonucunda anlamlı farklılık izlenmiştir ($Z = -2,554$, $p = 0,011$) (Şekil 15).



Şekil 15. Hasta grubunda stenotik ve astenotik hemisferlerde CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. CSP süresi stenotik hemisferde astenotik hemisfere göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p = 0,043$). Benzer şekilde iSP süresi de stenotik hemisferde anlamlı derecede uzamıştır ($p = 0,011$).

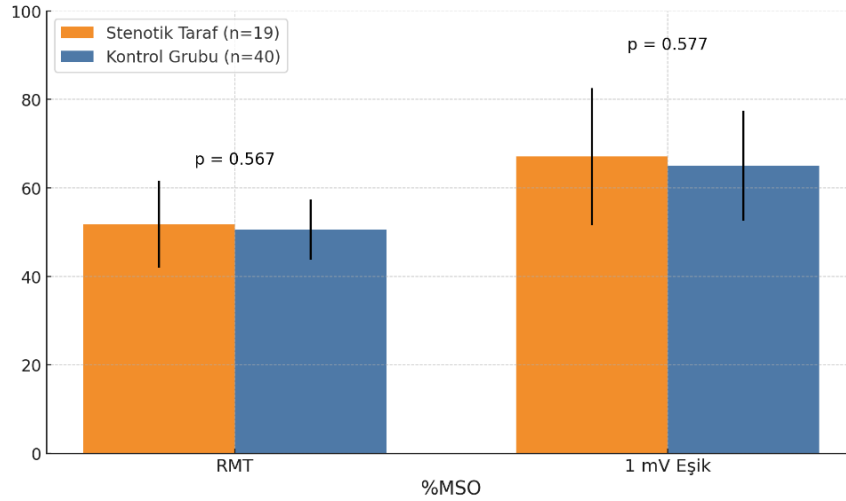
Kontrol grubunun RMT, Ts1mV, IHF4, IHI10, IHI40, CSP ve iSP sürelerinde sağ ve sol değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmediği için hasta grubu ile karşılaştırılırken kontrol grubunun sağ ve sol verileri birleştirilmiştir.

Böylece her bir parametreden kontrol grubundan 40 veri ile hasta grubundan 19 veri karşılaştırılmıştır.

RMT ortalamaları stenotik tarafta $51,8 \pm 9,8$, kontrol grubunda ise $50,6 \pm 6,8$ olarak saptanmıştır ($t(57) = -0,042$, $p = 0,567$). Benzer şekilde, 1 mV uyarı eşiği stenotik tarafta $67,1 \pm 15,5$, kontrol grubunda $65,0 \pm 12,4$ olarak belirlenmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t(57) = 0,104$, $p = 0,577$).

Her iki parametre açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 16).

Stenotik Taraf (n=19) ve Kontrol Grubu (n=40) RMT ve 1 mV Eşik Değerleri



Şekil 16. Stenotik taraf (n=19) ve kontrol grubu (n=40) RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.

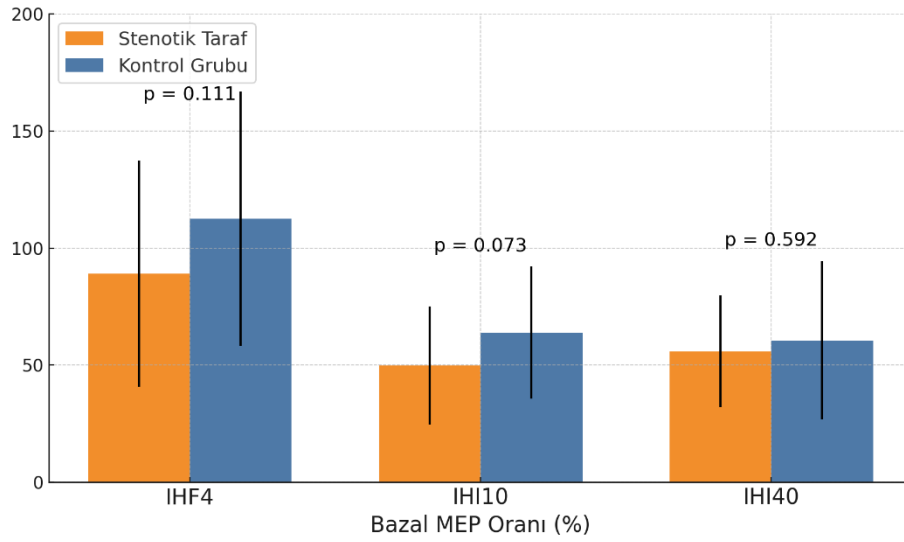
Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. RMT ve 1 mV eşik parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

İnterhemisferik bağlantısallık değerlendiren parametrelerden IHF4 stenotik tarafta $89,0 \pm 48,3$, kontrol grubunda ise $112,6 \pm 54,2$ olarak bulunmuştur ($t(57) = -1,585$, $p = 0,111$).

IHI10 stenotik tarafta $49,9 \pm 25,2$ ve kontrol grubunda $63,9 \pm 28,2$ ($t(57) = -2,770$, $p = 0,073$) olarak tespit edilmiştir.

IHI40 stenotik tarafta $55,9 \pm 23,8$ kontrol grubunda $60,6 \pm 33,8$ ($t(57) = -1,605$, $p = 0,592$) olarak tespit edilmiştir. Bu parametrelerde anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 17).

Stenotik Taraf ve Kontrol Grubu IHF4, IHI10 ve IHI40 Oransal Parametreleri



Şekil 17. Hasta grup stenotik taraf ile kontrol grubunda IHF4, IHI10, IHI40 değerlerinin karşılaştırılması.

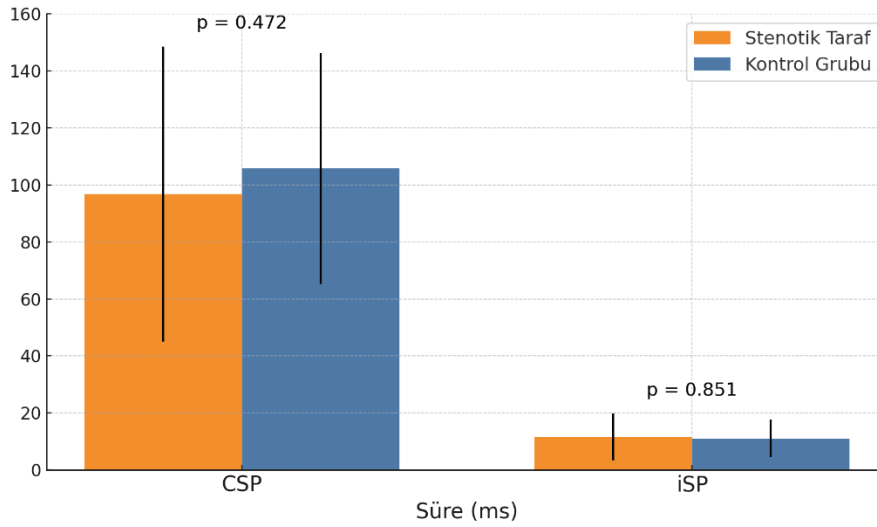
Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. IHF4, IHI10 ve IHI40 parametreleri açısından stenotik taraf ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

CSP süreleri stenotik tarafta $96,8 \pm 51,8$ ms, kontrol grubunda ise $105,8 \pm 40,5$ ms olarak ölçülmüştür ($t(57) = -0,805$, $p = 0,472$).

iSP süreleri ise stenotik tarafta $11,6 \pm 8,2$ ms, kontrol grubunda $11,1 \pm 6,6$ ms olarak saptanmıştır ($Z = -0,187$, $p = 0,851$).

Her iki parametre açısından da hasta grup stenotik taraf ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 18).

Stenotik Taraf ve Kontrol Grubu CSP ve iSP Süreleri

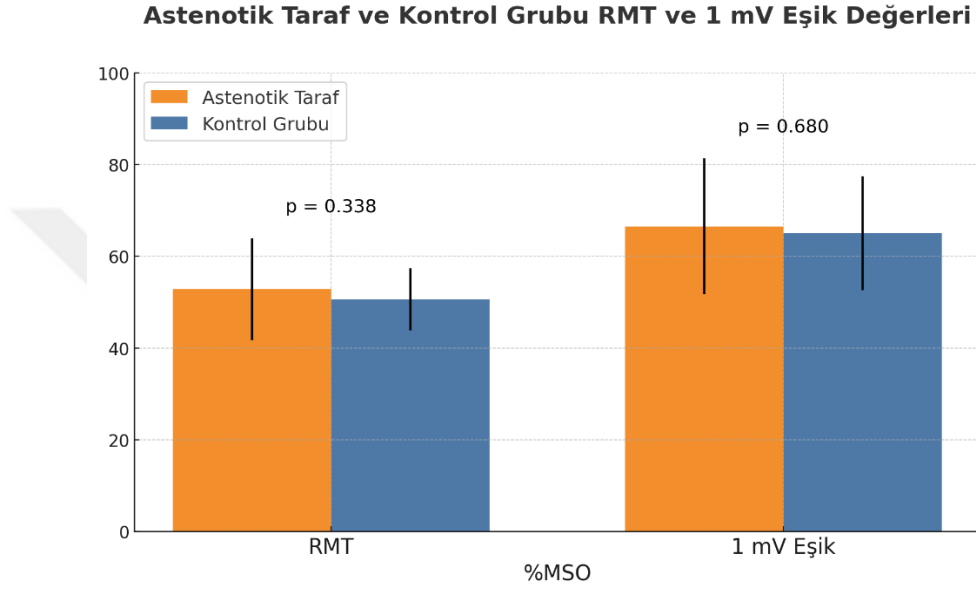


Şekil 18. Hasta grup stenotik taraf ile kontrol grubunda CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. Hem CSP hem de iSP süreleri açısından stenotik taraf ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Astenotik taraf ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, RMT ve 1 mV eşik değerleri sırasıyla $\%52,8 \pm 11,1$ ve $\%66,5 \pm 14,8$ iken, kontrol

grubunda bu değerler $50,6 \pm 6,8$ ve $65,0 \pm 12,4$ olarak saptanmıştır. Her iki parametrede de gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Sırasıyla, $t(57) = 0,966$, $p = 0,338$, $t(57) = 0,414$, $p = 0,680$) (Şekil 19).



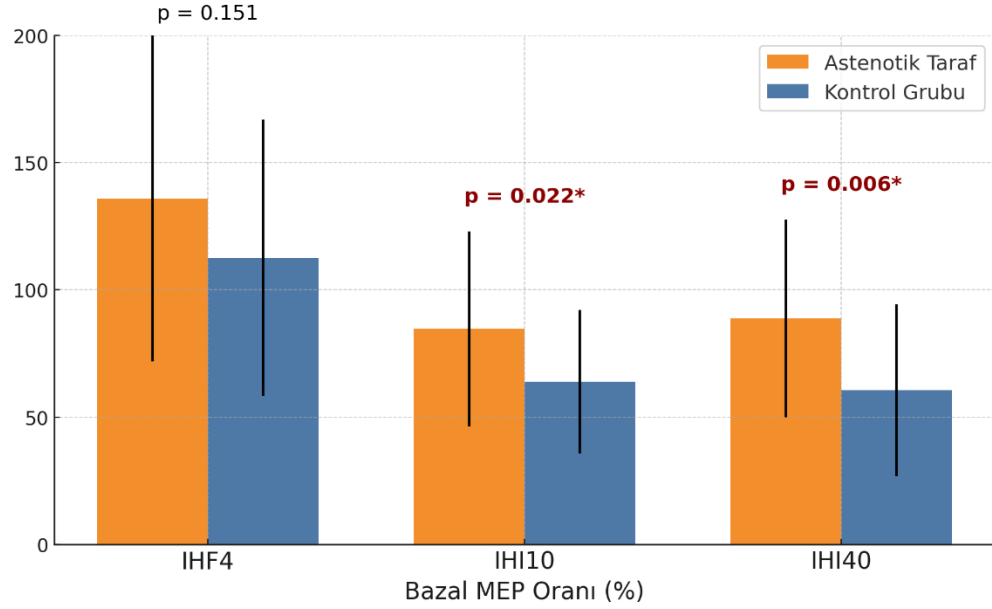
Şekil 19. Astenotik taraf ve kontrol grubu RMT ve 1 mV eşik değerlerinin karşılaştırılması.

Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir. RMT ve 1 mV eşik parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

IHF4 değeri astenotik tarafta $135,9 \pm 64,0$, kontrol grubunda ise $112,6 \pm 54,2$ olup anlamlı fark göstermemiştir ($t(57) = 0,473$, $p = 0,151$).

Buna karşın, IHI10 ve IHI40 değerleri sırasıyla astenotik tarafta $84,7 \pm 38,3$ ve $88,7 \pm 38,8$; kontrol grubunda ise $63,9 \pm 28,2$ ve $60,6 \pm 33,8$ olarak bulunmuş ve her iki parametrede astenotik taraf lehine anlamlı yüksek değerler saptanmıştır ($t(57) = 0,184$, $p = 0,022$ ve $t(57) = 0,946$, $p = 0,006$) (Şekil 20).

Astenotik Taraf ve Kontrol Grubu IHF4%, IHI10% ve IHI40% Değerleri



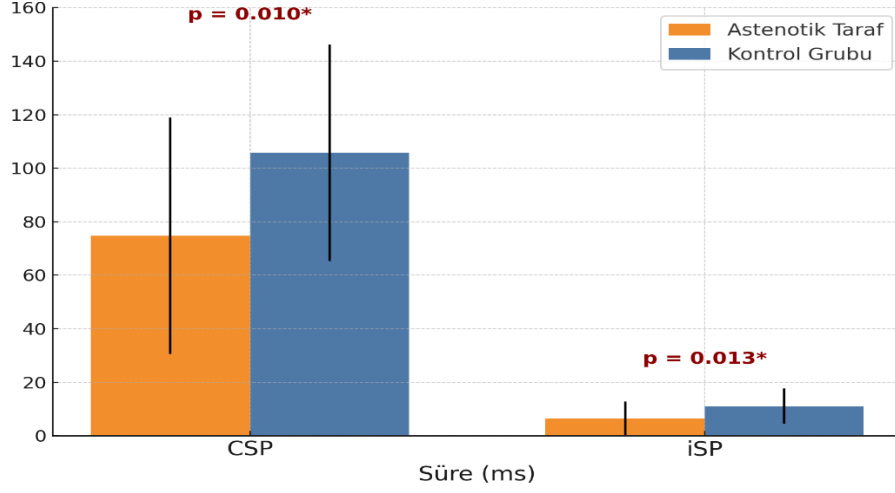
Şekil 20. Astenotik taraf ile kontrol grubunun IHF4%, IHI10%, IHI40% değerlerinin karşılaştırılması.

IHF4(%) parametrelerinde anlamlı bir farklılık izlenmezken ($p > 0,05$), IHI10%, IHI40% değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$).

CSP süresi astenotik tarafta $74,7 \pm 44,2$ ms, kontrol grubunda $105,8 \pm 40,5$ ms olup kontrol grubunda anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur ($t(57) = 0,407$, $p = 0,010$).

Benzer şekilde, iSP süresi de astenotik tarafta $6,5 \pm 6,3$ ms, kontrol grubunda $11,1 \pm 6,6$ ms olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z = -2,481$, $p = 0,013$) (Şekil 21).

Astenotik Taraf ve Kontrol Grubu CSP ve iSP Süreleri



Şekil 21. Astenotik taraf ile kontrol grubu arasında CSP ve iSP sürelerinin karşılaştırılması.

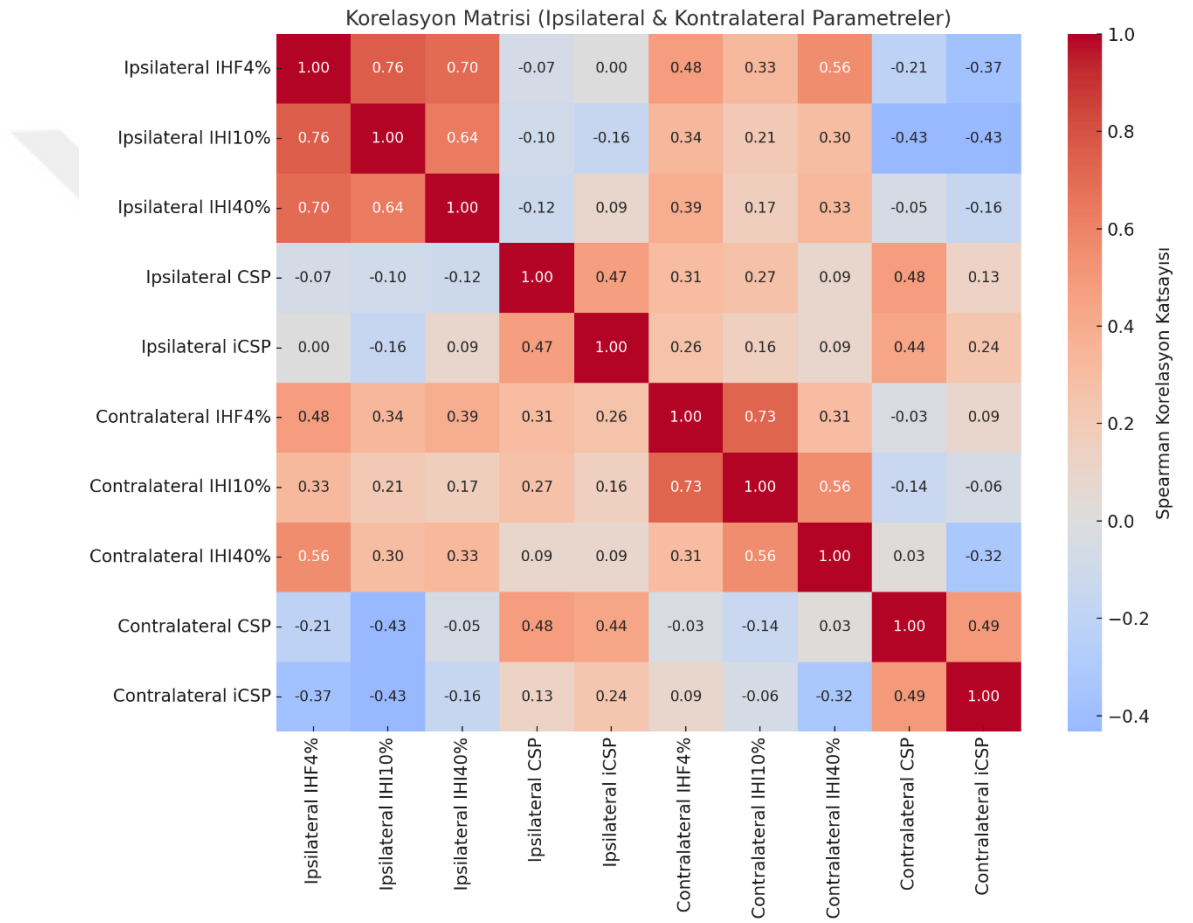
Astenotik grupta CSP ve iSP süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p < 0,05$). Hata çubukları standart sapmayı göstermektedir.

Korelasyon analizinde ise; darlık yüzdesi ile stenotik veya astenotik RMT, Ts1mV, IHF4%, IHI10%, IHI40%, CSP ve iSP arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Stenotik IHF4% ile stenotik IHI10% ($r = 0,761$, $p < 0,001$) ve IHF4% ile IHI40% ($r = 0,704$, $p = 0,001$) arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca stenotik IHF4% ile astenotik IHF4% ($r = 0,479$, $p = 0,038$) ve astenotik IHI40% ($r = 0,556$, $p = 0,013$) arasında da anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Stenotik IHI10% ile IHI40% ($r = 0,635$, $p = 0,003$), stenotik CSP ile iSP ($r = 0,472$, $p = 0,041$) ve stenotik ile astenotik CSP değerleri ($r = 0,478$, $p = 0,039$) arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir.

Astenotik tarafta ise IHF4% ile IHI10% ($r = 0,728$, $p < 0,01$), IHI10% ile IHI40% ($r = 0,560$, $p = 0,013$) ve CSP ile iSP ($r = 0,494$, $p = 0,032$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Şekil 21).



Şekil 22. Stenotik ve astenotik parametreler arasındaki Spearman korelasyon matrisi.

Renk yoğunluğu, korelasyon katsayısının büyüklüğünü göstermektedir: kırmızı tonları güçlü pozitif korelasyonu, mavi tonları negatif korelasyonu, açık renkler ise zayıf veya anlamsız ilişkileri ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada asemptomatik ICA darlığı olan olgular ile sağlıklı kontrol grubunda TMS parametreleri incelenmiştir. Çalışma kapsamında değerlendirilen parametreler; motor eşik ölçümleri [RMT (istirahat motor eşığı), Ts1mV (1 mV MEP için en düşük uyarı şiddeti)], motor uyarılmış potansiyel amplitüdü [bazal MEP], interhemisferik fasilitasyon [IHF4 (4 ms ISI)], interhemisferik inhibisyon [IHI10 (10 ms ISI), IHI40 (40 ms ISI)] ve inhibitör mekanizmaları yansıtan sessiz periyot [(kortikal sessiz süre (CSP), ipsilateral sessiz süre (iSP))] parametreleridir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, kortikal inhibitör süreçler ve interhemisferik etkileşimler hakkında genel bir fikir edinilmesini sağlamıştır. Bu sonuçlar, asemptomatik ICA darlığında interhemisferik fonksiyonlarda sessiz değişiklikler olabileceğini, bu değişikliklerin yalnızca stenotik hemisferle sınırlı kalmayıp karşı hemisferde de görülebileceğini göstermektedir.

Literatürde bugüne kadar yapılan TMS çalışmalarının çoğu akut, subakut, kronik inmeli olgulara odaklanmış olup(1, 5, 6, 55, 56, 59, 68, 83) asemptomatik ICA darlığında CSP, IHI parametrelerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu durum, çalışmamızın literatüre özgün katkısını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen veriler hem hasta grubunun sağ ve sol hemisferleri arasında, hem de stenotik–astenotik hemisferler ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca korelasyon analizleriyle parametreler arası ilişkiler değerlendirilmiştir.

Çalışmanın temel bulguları:

(i) Stenotik hemisferde astenotik hemisfere göre inhibisyon oranlarının (IHF4%, IHI10%, IHI40%) ve sessiz periyotların (CSP, iSP) farklılık göstermesi,

(ii) Astenotik hemisferde ise IHI10, IHI40, CSP ve iSP parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar bulunması,

(iii) Hasta grubundaki parametreler arasında güçlü korelasyonların mevcut olmasıdır. Bu sonuçlar, asemptomatik ICA darlığında dahi interhemisferik inhibitör mekanizmaların bozulduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada kontrol grubunda sağ ve sol hemisfer karşılaştırmalarında RMT, 1 mV eşik, IHF4, CSP, iSP parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak IHI10 ve IHI40 mV değerleri sağ hemisferde daha yüksek bulunmuş ancak bu farklılık bazal MEP değerlerine oranlandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Literatürde, transkallozal inhibisyonun yönsel asimetri gösterebildiği gibi göstermediği de ortaya konmuştur. Ferbert ve arkadaşları sağ el baskın bireylerde dominant hemisferden non-dominant hemisfere uygulanan inhibisyonun daha güçlü olduğunu göstermiştir (3). Benzer şekilde Netz ve arkadaşları sağ el baskın bireylerde dominant sol hemisferin non-dominant sağ hemisfere uyguladığı inhibisyonun daha belirgin olduğunu, sol el baskın bireylerde ise bulguların daha heterojen olduğunu rapor etmiştir (90). Bu veriler, özellikle dil-dominant

hemisferin aynı zamanda motor kontrol açısından da baskın olduğunu desteklemektedir. Daha yakın tarihli çalışmalar ise bu asimetrinin sabit olmadığını, bağlama göre değişebildiğini göstermiştir. Tian ve arkadaşları imitasyon paradigmasında non-dominant hemisferden dominant hemisfere doğru IHI'nin daha kolay modüle edilebildiğini, dominant hemisferden non-dominant hemisfere doğru inhibisyonun ise daha stabil kaldığını bildirmiştir (91). Vetter ve arkadaşları kısa aralıklı interhemisferik inhibisyonun motor hotspot'tan değil, yaklaşık 5–6 mm posterolateral yönde konumlanan ayrı bir kortikal popülasyondan (coldspot) kaynaklandığını ve dominant hemisferden non-dominant hemisfere uygulanan inhibisyonun daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur (92). Öte yandan Davidson, Tremblay ve arkadaşları sağ el baskın bireylerde interhemisferik inhibisyonun yönsel asimetrisini incelemiş, ancak önceki çalışmaların aksine belirgin bir asimetri tespit edememiştir (93). Benzer şekilde De Gennaro ve arkadaşları, el tercihi ile ilişkili farklılıkların esasen kortikospinal eksitabilite asimetrisine dayandığını, transkallozal inhibisyon açısından belirgin bir lateralizasyon bulunmadığını bildirmiştir (94). Ayrıca yaşla birlikte interhemisferik inhibisyonun düzeyi ve görevle ilişkili modülasyon kapasitesinin azaldığı da bildirilmiştir (95, 96).

Morishita ve arkadaşları, interhemisferik inhibisyonun davranışsal sonuçlarla (ayna aktivitesi, bimanuel koordinasyon) yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Genç bireylerde kısa latanslı interhemisferik inhibisyonun (SIHI) bimanuel hareket kontrolüyle pozitif ilişkili olduğunu, yaşlı bireylerde ise bu ilişkinin kaybolduğunu bildirmiştir (97).

Bai ve arkadaşları, sol el kasılması sırasında ipsilateral hemisferden aktif hemisfere (sol M1 → sağ M1) interhemisferik inhibisyonun kuvvet üretimi sırasında azaldığını, buna karşılık persistan SIHI'nin sürmesinin kuvvet kontrol hassasiyetiyle pozitif ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgular, motor kontrolün yalnızca kontralateral hemisferin etkinliğiyle sınırlı olmadığını; her iki hemisferin de kuvvet üretimi ve kontrolü süreçlerinde dinamik bir etkileşim içinde rol aldığını ortaya koymaktadır (98). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde interhemisferik inhibisyonun durağan bir lateralizasyon modeli yerine bağlama duyarlı ve dinamik bir süreç olduğu, yalnızca anatomik lateralizasyona değil aynı zamanda kortikal mikrotopografiye ve görev bağlamına, bireysel farklılıklar yaşı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği anlaşılmaktadır.

Bazı çalışmalar dominant hemisfer için daha düşük değerlerde motor eşik (MT) asimetrisi bulurken (99, 100), bazı çalışmalarda böyle bir asimetri bulamamıştır (101, 102). Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde ise anlamlı bir asimetri izlenmemiştir.

Sağlıklı bireylerde CSP ölçümleri inhibitör mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. CSP, özellikle GABA-B aracılı kortikal inhibisyonu yansıtır ve hemisferler arası belirgin bir farklılık göstermediği gösterilmiştir (95). Bununla birlikte bazı çalışmalar, non-dominant elde CSP süresinin dominant ele kıyasla daha uzun olduğunu ve bu durumun CSP oluşumunda rol alan devrelerin dominant hemisferde daha az uyarılabilir olmasından kaynaklanabileceğini bildirmiştir (103). Yaşlanmanın CSP üzerindeki etkilerine ilişkin bulgular ise çelişkilidir: bazı çalışmalar yaşlı bireylerde CSP süresinin azaldığını (47, 95, 104,

105), bazıları anlamlı bir fark olmadığını (106, 107), bazıları ise sürenin arttığını (108) göstermiştir. Bu farklı sonuçlar, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklara bağlanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubunda CSP parametreleri sağ ve sol hemisferler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

İpsilateral sessiz periyot (iSP), TMS uyarısının glutamaterjik (eksitator) motor lifleri aracılığıyla kontralateral M1'deki inhibitör (GABAerjik) internöronları aktive etmesi sonucu ortaya çıkar ve kas aktivasyonu sırasında gelişen transkallozal inhibisyonu yansıtır (44). Yapılan çalışmalarda transkallozal inhibisyonun yaşlanmayla zayıfladığı, ancak hemisferler arası belirgin bir fark göstermediği bildirilmiştir. iSP parametrelerinin hemisferik lateralizasyon, ekstremité dominansı, TMS akım yönü veya kas kontraksiyon derecesinden anlamlı biçimde etkilenmediği, dolayısıyla daha çok transkallozal yolun bütünlüğünü yansıttığı vurgulanmıştır (4, 61, 95, 107). Davidson ve Tremblay, sağ el baskın genç ve yaşlı bireylerde iSP parametrelerini (latans, alan, transkallozal iletim süresi) incelemiş ve yaşlılarda iSP alanında azalma, latansta gecikme ve iletim süresinde uzama olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın, hemisferler arası farklar yalnızca küçük düzeyde olup anlamlı bulunmamıştır (95). Bu çalışmada kontrol grubunda iSP parametreleri açısından sağ-sol hemisferler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, hemisferik simetri gösterdiğini bildiren çalışmalarla uyumludur.

Asemptomatik ICAS grubunda darlık tarafına göre lateralizasyon yapılmadan sağ ve sol hemisferler karşılaştırıldığında yalnızca bazal MEP amplitüdünde anlamlı farklılık saptanmış, RMT, Ts1mV, IHF4, IHI10, IHI40,

CSP ve iSP’de anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, tek başına sağ ve sol hemisfer karşılaştırmasının hastalığa özgü değişiklikleri ayırt etmede sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle stenotik–astenotik hemisfer ayrımı daha belirleyici hale gelmektedir.

Bu çalışmada ipsilateral(stenotik) ve kontralateral(astenotik) hemisfer arasında RMT ve 1 mV uyarı eşiği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, stenotik veya astenotik hemisfer ile kontrol grubu karşılaştırıldığında RMT, 1 mV uyarı eşiği (Ts1mV) ve 1 mV’de elde edilen MEP amplitüdü değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgumuz, ICA darlığının temel motor eşiği parametrelerinde anlamlı bir asimetri oluşturmadığını göstermektedir. İnme sonrası döneme odaklanan geniş ölçekli bir meta-analizde, etkilenen hemisferde RMT’nin genellikle daha yüksek, MEP amplitüdünün ise azalmış olduğu; buna karşılık etkilenmeyen hemisfer ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (109). Dolayısıyla, inme geçirmiş olgularda gözlenen RMT artışı ve MEP amplitüdünde azalma, kortikospinal iletimde yapısal/fonksiyonel hasarı yansıtırken, bu çalışmada aICAS olgularında kortikospinal eksitabilite üzerinde belirgin bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Ferbert ve arkadaşları M1–M1 bağlantılarında hem fasilitatuvar hem de inhibitör etkileri tanımlamış (3), Chen ve arkadaşları ise kısa intervalde fasilitasyonun korpus kallozum bütünlüğü ile ilişkili olduğunu ve patolojik durumlarda bozulabileceğini bildirmiştir (4). Bu çalışmada, stenotik hemisfer ile astenotik hemisfer karşılaştırıldığında IHF ve IHI parametrelerinde anlamlı

farklılıklar saptanmıştır. Astenotik hemisferde stenotik hemisfere kıyasla IHF4(%) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, transkallozal etkileşimlerde fasilitatör mekanizmaların aICAS olgularında etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ancak stenotik hemisfer veya astenotik hemisfer ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.

Bunun yanı sıra, bu çalışmada stenotik hemisfer ile astenotik hemisfer karşılaştırıldığında IHI10% ve IHI40% anlamlı farklılık göstermiştir. IHI, sağlıklı beyinde motor korteksler arası dengenin sağlanmasında temel rol oynayan bir mekanizma GABA aracılı inhibitör süreçleri yansıtır (2). Bu parametrelerdeki asimetrik değişiklik, stenotik hemisferin hem hızlı hem de yavaş interhemisferik inhibitör devrelerinde bozulma olduğunu göstermektedir. Gruplar arası analizde stenotik hemisfer ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken, astenotik hemisfer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle interhemisferik inhibisyon (IHI10% ve IHI40%) değerlerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu bulgu, tek taraflı ICA darlığının yalnızca stenotik hemisferde değil, karşı hemisferde de kortikal işlevleri etkilediğini göstermektedir. Astenotik hemisferde IHI10% ve IHI40% değerlerinin kontrol grubuna göre daha büyük olması, stenotik hemisferden bu hemisfere doğru inhibisyonun azalması ile açıklanabilir. Stenotik hemisferden gelen inhibisyon azaldığında, astenotik hemisferin uyarılabilirliği artmakta ve daha güçlü motor yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadaki veriler, aICAS olgularında klinik bulgu olmasa bile interhemisferik dengenin bozulduğunu ortaya koymaktadır. İnme sonrası döneme odaklanan çalışmalarda, sağlam hemisferden etkilenen hemisfere yönelik artmış transkallozal

inhibisyon geliştiği gösterilmiştir. Lezyonlu hemisferden sağlam hemisfere inhibisyonun azaldığı, sağlam hemisferden lezyonlu hemisfere doğru inhibisyonun arttığı gösterilmiştir (5, 83, 86, 110). Bu artmış inhibisyonun motor iyileşmeyi olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, interhemisferik inhibisyon parametrelerindeki değışikliklerin motor performansla yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur. (5, 56, 83). Bu çalışmada aICAS olan bireylerde saptanan IHF ve IHI parametrelerindeki asimetric değışiklikler, inme sonrası tanımlanan interhemisferik dengesizlik modelinin subklinik bir öncülü olarak değerdendirilebilir. İnme gelişmeden önce dahi, stenotik hemisferin karşı hemisfer ile kurduğu bağlantılarda fasilitatör ve inhibitör süreçlerin bozulması, nörofizyolojik düzeyde sessiz bir etkilenmeyi gösterebilir. Bu durum, ileride ortaya çıkabilecek motor veya bilişsel defisitler için zemin hazırlayabilecek erken bir bulgu olarak değerdendirilebilir.

Marshall ve arkadaşları, ileri dereceli asemptomatik ICA darlığı olan hastalarda bölgesel serebral kan akımındaki azalma ile kortikal kalınlık arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuş ve bu bulgu, kronik hipoperfüzyonun kortikal atrofiye zemin hazırlayabileceğini düşündürmüştür (9). Bunun yanında Tuo ve arkadaşları, fMRI kullanarak asemptomatik karotis plağı olan bireylerde fonksiyonel bağlantı ağlarının topolojik organizasyonunda bozulmalar olduğunu bildirmiştir (8). Bu bulgular, klinik olarak belirti vermeyen olgularda bile beynin fonksiyonel organizasyonunun etkilendiğini ve bu durumun adaptif veya maladaptif reorganizasyon süreçlerini yansıtabileceğini göstermektedir. Ji ve arkadaşları, asemptomatik ICA oklüzyonu olan hastalarda frontal ve temporal

bölgelerde azalmış lokal beyin aktivitesi ile karşı hemisfer precuneusta artmış bağlantısallık saptamış; özellikle precuneus aktivitesinin bilişsel testlerle negatif korelasyon göstermesinin, kompensatuvar reorganizasyonu yansıttığını bildirmiştir (28). Benzer biçimde, Kohta ve arkadaşları karotis revaskülarizasyonu uygulanan bilişsel olarak bozuk hastalarda, sol parietal korteks–precuneus bağlantısının güçlenmesiyle paralel olarak bilişsel test skorlarında anlamlı artışlar olduğunu bildirmiştir. Bu bulgu, kan akımının yeniden sağlanması kortikal ağ düzeyinde fonksiyonel reorganizasyona ve bilişsel iyileşmeye katkı sağladığını göstermektedir (111). Kompensatuvar mekanizmaların sınırları da serebrovasküler rezerv çalışmalarında açıkça ortaya konmuştur. Serebrovasküler regülasyonun bozulduğu semptomatik ICA stenozu olan bireylerde, gelecekte inme veya geçici iskemik atak riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (27, 112). Bu bulgu, başlangıçta hipoperfüzyonun kollateral dolaşım veya fonksiyonel reorganizasyon ile dengelenebildiğini, ancak rezervin tükenmesi halinde klinik tablonun ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen IHF ve IHI bulguları, asemptomatik ICA darlığının merkezi sinir sistemi üzerindeki erken elektrofizyolojik etkileri olarak yorumlanabilir. Bu durum, karotis darlığının yalnızca lokal kan akımını azaltan bir vasküler sorun olmadığını; aynı zamanda kortikal yapıyı ve hemisferler arası iletiyi sessiz biçimde etkileyen bir süreç olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, klinik belirti ortaya çıkmadan önce dahi kortikal işlevselliğin bozulabileceğini ortaya koymakta ve bu hasta grubunun yalnızca inme riski açısından değil, aynı zamanda subklinik nörofizyolojik etkilenmeler bakımından da dikkatle izlenmesi

gerektiğini düşündürmektedir. Hattingen ve arkadaşları, ileri dereceli ICA darlığı olan hastalarda ^1H ve ^{31}P MR spektroskopi ile hem ipsilateral hem de kontralateral bazal gangliyonlarda enerji metabolizmasında bozulma saptamış ve bu değişikliklerin revaskülarizasyon sonrası kısmen düzeldiğini bildirmiştir. Yazarlar, bilateral etkilenmenin yalnız hemodinamik değil, aynı zamanda interhemisferik inhibitör süreçlerin bozulmasıyla ilişkili olabileceğini; stenotik hemisferde azalan inhibitör tonusun karşı hemisferde göreceli disinhibisyona ve artmış enerji tüketimine yol açabileceğini vurgulamıştır (113). Bu bulgular, asemptomatik ICA darlığında gözlenen TMS-temelli interhemisferik inhibisyon değişikliklerinin metabolik bir karşılığı olabileceğini desteklemektedir.

CSP, birincil motor kortekste (M1) GABA-B aracılı inhibitör süreçleri yansıtan intrakortikal bir parametre olarak kabul edilse de, hemisferler arası etkileşimlerden dolayı biçimde etkilenebilir (50). Korpus kallozum, iki hemisfer arasında uyarıcı ve inhibitör sinyallerin geçişinde temel bir anatomik altyapı sağlar; bu nedenle transkallozal yolların bütünlüğü, CSP'nin süresi ve dinamikleri üzerinde belirleyici rol oynayabilir. Fecteau ve arkadaşları, korpus kallozum agenezisi olan bireylerde CSP süresinin belirgin biçimde uzadığını bildirmiş ve bu bulguyu kallozal girdinin yokluğuna bağlı gelişen kompensatuar intrakortikal reorganizasyonla açıklamıştır (114). İnmede, motor korteksler arası denge bozulduğunda genellikle lezyonlu hemisferde CSP süresinin uzadığı, sağlam hemisferde ise kısaldığı rapor edilmiştir. (58, 109). Bununla birlikte, CSP değişiklikleri lezyonun yerine göre farklılık göstermektedir: M1 tutulduğunda süre

kısalma eğilimi gösterirken, M1 dışı ya da subkortikal alanların etkilenmesinde ise belirgin bir uzama ortaya çıkmaktadır (59).

İnme geçiren hastalarda iSP süresine bakıldığında subakut dönemde, sağlıklı bireylere kıyasla iSP süresinin belirgin şekilde uzadığı ve her iki yönde de artmış transkallozal inhibisyon izlendiği rapor edilmiştir (55, 68). Kronik dönemde bu farkın azaldığı veya kaybolduğu gösterilmiştir (68). Ayrıca kortikal lezyonlarda iSP yanıtının kaybolabileceği, buna karşın subkortikal lezyonlarda genellikle korunabildiği bildirilmiştir (84).

Murata ve arkadaşları, ICA stenozu bulunan olgularda inhibitör devrelerin TMS ile değerlendirildiği çalışmalarında, GABA-A ve GABA-B aracılı süreçlerin farklı biçimlerde etkilendiğini göstermiştir. Çalışmada, SICI (short-interval intracortical inhibition; GABA-A aracılı kısa aralıklı inhibitör yanıt) stenotik hemisferde hafif azalma eğilimi göstermiş ancak anlamlı bulunmamıştır; bu durum hızlı inhibitör ağların kronik hipoperfüzyondan görece korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, stenotik hemisferde LICI (long-interval intracortical inhibition; GABA-B aracılı uzun aralıklı inhibitör yanıt) ve CSP gibi GABA-B aracılı yavaş inhibitör yanıtların belirgin şekilde artmış (CSP süresinin uzadığı, LICI değerlerinin yükseldiği) olduğu bildirilmiştir. Karotis endarterektomi ile revaskülarizasyon sonrasında CSP süresinin bilişsel performanstaki değişimle paralel biçimde normalizasyona eğilim gösterdiği ve LICI ile CSP arasında güçlü pozitif korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, karotis darlığına bağlı kortikal etkilenimin esas olarak GABA-B reseptör aracılı inhibitör ağlarda ortaya çıktığını, CSP ve LICI'nin nörofizyolojik

bozulmanın göstergeleri olabileceğini ortaya koymaktadır (115). Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, korpus kallozum infarktı bulunan transkallozal inhibisyon parametreleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada hem iSP hem de IHI ölçümleri anlamlı biçimde azalmıştır. iSP süresi ve alanı, sağlıklı bireylere kıyasla bilateral olarak belirgin şekilde kısalmış; benzer biçimde, hem kısa aralıklı (SIHI, 8–10 ms) hem de uzun aralıklı (LIHI, 50 ms) inhibisyon oranları iki yönlü olarak azalmıştır (64).

Bu araştırmadaki aICAS olgularında CSP ve iSP süresi stenotik hemisferde astenotik hemisfere göre anlamlı uzun bulunmuştur. Ancak stenotik hemisfer ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Astenotik hemisferdeki CSP ve iSP süresinin ise hem stenotik hemisfere hem de kontrol grubuna kıyasla daha kısa olduğu görülmüştür. Bu sonuç stenotik hemisferin astenotik hemisfere doğru interhemisferik inhibisyonunun zayıflamasına sekonder bir intrahemisferik disinhibisyon ve inhibitör ağlarda yeniden düzenlenme ile açıklanabilir. Asemptomatik ICAS olgularında klinik belirti oluşmadan önce kortikal inhibitör dengenin bozulduğunu ve GABA-B aracılı süreçlerde hemisferler arası asimetrik bir etkilenim geliştiğini gösterebilir.

Asemptomatik ICAS grubunda darlık yüzdesi ile TMS parametreleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, hemodinamik şiddetin tek başına kortikal fizyolojik değişiklikleri açıklamakta yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma aICAS olgularında klinik bulgular gelişmeden önce kortikal inhibitör ve fasilitatör mekanizmaların dengesinin bozulduğunu ortaya koymuştur. Bu desen, stenotik hemisferden astenotik hemisferde interhemisferik inhibisyonun zayıfladığı; buna karşılık astenotik hemisferden stenotik hemisfere inhibisyonun göreceli olarak arttığı şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular, ICA darlığının yalnızca lokal hemodinamik etkilerle sınırlı kalmadığını; hemisferler arası dengeyi de sessiz biçimde etkilediğini göstermektedir. TMS ile bu nörofizyolojik değişikliklerin asemptomatik dönemde dahi saptanabilmesi, yöntemin erken dönemde subklinik etkilenmeleri ortaya koymada değerli bir araç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yanları bulunmaktadır:

- Bu çalışmada, aICAS olan bireyler incelenmiş, klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki döneme ışık tutulmuş ve bu yönüyle literatüre özgün bir katkı sunulmuştur.
- Stenotik ve astenotik hemisferlerin ayrı ayrı değerlendirilmiş olması, tek taraflı darlığın yalnızca stenotik hemisferde değil, karşı hemisferde de fizyolojik değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.
- Motor eşik parametrelerinin yanı sıra inhibitör ve fasilitatör süreçleri yansıtan geniş bir TMS parametre setinin (CSP, iSP, IHI, IHF gibi) birlikte incelenmiş olması, kortikal fizyolojinin değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

- Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmesi, asemptomatik bireylerde gözlenen sessiz değişikliklerin karşılaştırmalı olarak yorumlanabilmesine olanak tanımaktadır.

- Parametreler arası korelasyon analizlerinin yapılmış olması, farklı fizyolojik süreçler arasındaki ilişkilerin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır:

- Çalışmamızın hasta sayısı görece sınırlıdır ve bu durum özellikle alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmıştır.

- Çalışmamızda kortikal düzeydeki inhibitör ve fasilitatör devreleri yansıtan SICI, LICI ve ICF gibi intrakortikal TMS protokolleri uygulanmamıştır. Dolayısıyla, kortikal inhibitör ağlardaki olası değişiklikler yalnızca CSP ve iSP gibi parametreler üzerinden dolaylı biçimde değerlendirilebilmiştir.

- Çalışmamızda ileri nörogörüntüleme yöntemleri (örn. SPECT, PET, perfüzyon MRG, BOLD-fMRI, DTI) kullanılmamıştır. Bu nedenle kortikal reorganizasyon süreçleri, yapısal bağlantısallık ve serebrovasküler hemodinami doğrudan gösterilememiştir.

- Asemptomatik ICA darlığının süresi her birey için kesin olarak bilinmediğinden, gözlenen nörofizyolojik değişikliklerin akut ya da kronik adaptasyon süreçlerini mi yansıttığı sorusu yanıtsız kalmıştır.

- Çalışmamızda uzun dönem takip verileri bulunmamaktadır.

Bu nedenle elde edilen TMS parametrelerinin inme riski veya klinik prognoz öngörüsündeki değeri sınırlı kalmaktadır.

- TMS bulgularının klinik motor performans, nöropsikolojik testler veya bilişsel ölçümlerle ilişkilendirilmemiş olması, sonuçların fonksiyonel yansımalarını sınırlandırmıştır.

- Çalışmamız tek merkezde yürütülmüş olup, farklı popülasyonlarda ve çok merkezli araştırmalarda doğrulama ihtiyacı bulunmaktadır.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, aICAS olgularında klinik belirti gelişmeden önce bile kortikal ağlarda anlamlı nörofizyolojik değişikliklerin ortaya çıktığı görülmektedir. Bu değişiklikler yalnızca stenotik hemisferle sınırlı kalmayıp karşı hemisferde de izlenmiş, böylece interhemisferik dengenin sessiz biçimde bozulduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma, TMS yönteminin asemptomatik bireylerde subklinik etkilenmeleri gösterebilecek potansiyelini vurgulamakta ve bu alanda yapılacak ileri çalışmalar için önemli bir temel sunmaktadır.

İleride yapılacak araştırmalarda, intrakortikal inhibitör ve fasilitatör süreçlerin doğrudan değerlendirilmesine olanak sağlayan SICI, LICI, ICF gibi çift-uyaranlı TMS protokollerinin kullanılması, kortikal iç devrelerin ve transkallozal bağlantıların katkısının daha net biçimde ortaya konmasına yardımcı olabilir.

Ayrıca, ileri nörogörüntüleme yöntemlerinin (örneğin perfüzyon MRG, DTI, fMRI) eşzamanlı olarak uygulanması, hemisferler arası yapısal ve fonksiyonel bağlantısallığın nörofizyolojik bulgularla bütüncül biçimde ilişkilendirilmesini sağlayacaktır. Uzun dönem takip çalışmaları ile TMS parametrelerindeki değişimlerin klinik sonuçlar ve inme riskiyle ilişkisi de aydınlatılabilir. Daha geniş örneklemli ve çok merkezli araştırmalar, asemptomatik ICA darlığında erken kortikal fizyolojik değişikliklerin genellenebilirliği açısından katkı sağlayabilir. Bu yönde yapılacak ileri araştırmalar, aICAS olgularında nörofizyolojik etkilerini daha iyi anlamamıza ve erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve NÖROM Motor Kontrol Laboratuvarında yürütülmüştür. Karotis Doppler USG ve/veya anjiyografik yöntemlerle doğrulanmış aICAS olan bireyler ve sağlıklı bireylerde TMS parametreleri karşılaştırılmıştır. Ölçümler kapsamında eşik ölçümleri (RMT, Ts1mV), interhemisferik etkileşim göstergeleri (IHF4, IHI10, IHI40) ve inhibitör mekanizmaların göstergelerinden olan sessiz periyot ölçümleri (CSP, iSP) incelenmiştir; MEP elde edilemeyen bir olgu dışlanmış ve analizler 19 hasta ile 20 kontrol üzerinde tamamlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, aICAS olgularında TMS kullanılarak interhemisferik inhibisyon parametrelerini stenotik–astenotik hemisfer ayrımı ve sağlıklı kontrol karşılaştırmasıyla birlikte değerlendiren öncü çalışmalardan biridir.

Astenotik hemisferde, stenotik hemisfere kıyasla CSP ve iSP süreleri daha kısa, IHF4%, IHI10% ve IHI40% değerleri daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, astenotik hemisferde kontrol grubuna kıyasla CSP ve iSP sürelerinin anlamlı olarak kısaldığı, IHI10% ve IHI40% değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular, stenotik hemisferin astenotik hemisfer üzerindeki inhibitör etkisinin zayıfladığını göstermektedir

Gruplar arası karşılaştırmalarda stenotik hemisfer ile kontrol arasında belirleyici fark saptanmazken, asıl ayrışmanın astenotik hemisfer ile kontrol arasında ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Darlık yüzdesi ile TMS parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı, dolayısıyla hemodinamik şiddetin tek başına belirleyici olmayabileceği; ağ reorganizasyonu, kollateral dolaşım ve bireysel rezervin önemli rol oynayabileceği sonucuna varılabilir.

Tüm bulgular birlikte ele alındığında, aICAS olgularında interhemisferik dengenin klinik belirti oluşmadan bozulabildiği söylenebilir. Literatürdeki TMS araştırmalarının büyük kısmının inme popülasyonuna odaklandığı dikkate alındığında, bulgularımız bu modelin subklinik aşamada da izlenebileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, aICAS olgularında yalnızca sessiz bir vasküler hastalık değil, kortikal fizyolojiyi ve interhemisferik dengeyi erken dönemde bozabilen ilerleyici bir süreçtir. Bu çalışma, klinik belirti ortaya çıkmadan önce dahi kortikal işlevlerde anlamlı değişiklikler olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, TMS'in asemptomatik bireylerde subklinik nörofizyolojik etkilenmeleri gösterebilen değerli bir yöntem olduğunu göstermekte, aynı zamanda bu hasta grubunun yalnızca inme riski değil sessiz kortikal etkilenmeler açısından da dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. 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):1071-1107.
2. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. J Physiol. 2008;586(2):325-51.
3. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. J Physiol. 1992;453:525-46.
4. Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. J Neurophysiol. 2003;89(3):1256-64.
5. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. Ann Neurol. 2004;55(3):400-9.
6. Butefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. Neurorehabil Neural Repair. 2008;22(1):4-21.
7. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2012;43(11):2884-91.
8. Tuo J, He W, Yang S, Liu L, Liu X, Liu H, et al. Disrupted topological organization of functional brain networks in asymptomatic carotid plaque: A resting-state fMRI study. Front Hum Neurosci. 2021;15:685763.

9. Marshall RS, Asllani I, Pavol MA, Cheung YK, Lazar RM. Altered cerebral hemodynamics and cortical thinning in asymptomatic carotid artery stenosis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189727.
10. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. London: Elsevier; 2016.
11. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):648-54.
12. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(1):7-111.
13. Sudheer P, Vibha D, Misra S. Asymptomatic Carotid Stenosis: Several Guidelines with Unclear Answers. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(2):171-6.
14. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007;38(5):1470-5.
15. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.
16. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 2021;325(5).
17. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5(3):293-302.
18. Saba L, Anzidei M, Marincola BC, Piga M, Raz E, Bassareo PP, et al. Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(3):572-85.

19. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
20. Adla T, Adlova R. Multimodality Imaging of Carotid Stenosis. *Int J Angiol*. 2015;24(3):179-84.
21. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67(2):180-6.
22. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021;398(10305):1065-73.
23. Kwolek CJ, Jaff MR, Leal JI, Hopkins LN, Shah RM, Hanover TM, et al. Results of the ROADSTER multicenter trial of transcrotid stenting with dynamic flow reversal. *J Vasc Surg*. 2015;62(5):1227-34.
24. Shakur SF, Hrbac T, Alaraj A, Du X, Aletich VA, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Effects of extracranial carotid stenosis on intracranial blood flow. *Stroke*. 2014;45(11):3427-9.
25. Zarrinkoob L, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood Flow Lateralization and Collateral Compensatory Mechanisms in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2019;50(5):1081-8.
26. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):902-9.
27. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(Pt 3):457-67.
28. Ji R, Deng C, Zhang J, Chen H, Xu Z, Hao Z, Luo B. Abnormalities of regional brain activity in patients with asymptomatic internal carotid artery occlusion: a resting-state fMRI study. *BMC Neurol*. 2025;25(1):182.

29. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
30. Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(1):191-208.
31. Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:381-404.
32. 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.
33. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmoller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):269-306.
34. Gutierrez MI, Poblete-Naredo I, Mercado-Gutierrez JA, Toledo-Peral CL, Quinzanos-Fresnedo J, Yanez-Suarez O, Gutierrez-Martinez J. Devices and Technology in Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;12(9).
35. Wu YX, Yu HY, Liu ZW. Numerical Investigation of the Magnetic and Electric Field Distributions Produced by Biconical Transcranial Magnetic Stimulation Coil for Optimal Design. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2018;54(11):1-5.
36. Roth Y, Pell GS, Zangen A. Commentary on: Deng et al., Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):14-5.
37. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*. 1997;74(2):113-22.
38. 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.

39. 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.
40. Belyk M, Banks R, Tendera A, Chen R, Beal DS. Paradoxical facilitation alongside interhemispheric inhibition. *Exp Brain Res.* 2021;239(11):3303-13.
41. Haider B, McCormick DA. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron.* 2009;62(2):171-89.
42. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 1980;285(5762):227.
43. Vucic S, Stanley Chen KH, Kiernan MC, Hallett M, Benninger DH, Di Lazzaro V, et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2023;150:131-75.
44. Hupfeld KE, Swanson CW, Fling BW, Seidler RD. TMS-induced silent periods: A review of methods and call for consistency, *Journal of Neuroscience Methods*, Volume 346, 2020, 108950, ISSN 0165-0270. *J Neurosci Methods.* 2020;346:108950.
45. 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.
46. Kessler KR, Schnitzler A, Classen J, Benecke R. Reduced inhibition within primary motor cortex in patients with poststroke focal motor seizures. *Neurology.* 2002;59(7):1028-33.
47. Oliviero A, Profice P, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res.* 2006;55(1):74-7.
48. Shibuya K, Park SB, Geevasinga N, Huynh W, Simon NG, Menon P, et al. Threshold tracking transcranial magnetic stimulation: Effects of age and gender on motor cortical function. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(6):2355-61.
49. Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Kazis DA, Sotirakoglou K, Vasiliadis G, Zara F, et al. Lorazepam-induced effects on silent period and

- corticomotor excitability. *Experimental Brain Research*. 2006;173(4):603-11.
50. Zeugin D, Ionta S. Anatomic-Functional Origins of the Cortical Silent Period: Spotlight on the Basal Ganglia. *Brain Sci*. 2021;11(6).
 51. Strauss S, Herr T, Nafz C, Seusing N, Grothe M. The Cortical Silent Period and Its Association with Fatigue in Multiple Sclerosis: The Need for Standardized Data Collection. *Brain Sci*. 2023;14(1).
 52. Menon P, Higashihara M, van den Bos M, Geevasinga N, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability evolves with disease progression in ALS. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(5):733-41.
 53. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, Stranges S, Behrouz R, Shojaeianbabaei G, et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*. 2019;17(1):191.
 54. Chen S, Zhang X, Chen X, Zhou Z, Cong W, Chong K, et al. The assessment of interhemispheric imbalance using functional near-infrared spectroscopic and transcranial magnetic stimulation for predicting motor outcome after stroke. *Front Neurosci*. 2023;17:1231693.
 55. Palmer JA, Wheaton LA, Gray WA, Saltao da Silva MA, Wolf SL, Borich MR. Role of Interhemispheric Cortical Interactions in Poststroke Motor Function. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(9):762-74.
 56. Badawy RA, Loetscher T, Macdonell RA, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol*. 2012 Jul-Sep;27(3):131-45.
 57. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474-528.
 58. Ahonen JP, Jehkonen M, Dastidar P, Molnar G, Hakkinen V. Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;109(3):224-9.

59. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke*. 2005;36(12):2648-53.
60. Lee H, Gunraj C, Chen R. The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*. 2007;580(Pt.3):1021-32.
61. Kuo YL, Dubuc T, Boufadel DF, Fisher BE. Measuring ipsilateral silent period: Effects of muscle contraction levels and quantification methods. *Brain Res*. 2017;1674:77-83.
62. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*. 1995;118 (Pt 2):429-40.
63. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89(6):424-33.
64. Li JY, Lai PH, Chen R. Transcallosal inhibition in patients with callosal infarction. *J Neurophysiol*. 2013;109(3):659-65.
65. Koerte I, Eftimov L, Laubender RP, Esslinger O, Schroeder AS, Ertl-Wagner B, et al. Mirror movements in healthy humans across the lifespan: effects of development and ageing. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1106-12.
66. Trompetto C, Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Buccolieri A, Abbruzzese G. Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects. *Exp Brain Res*. 2004;158(2):133-40.
67. Avanzino L, Teo JT, Rothwell JC. Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans. *J Physiol*. 2007;583(Pt 1):99-114.
68. Gerges ANH, Hordacre B, Pietro FD, Moseley GL, Berryman C. Do Adults with Stroke have Altered Interhemispheric Inhibition? A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(7):106494.

69. Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Godde B, Grodd W. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage*. 2000;11(5 Pt 1):473-81.
70. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*. 2007;27(45):12132-8.
71. Chovsepian A, Empl L, Correa D, Bareyre FM. Heterotopic Transcallosal Projections Are Present throughout the Mouse Cortex. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:36.
72. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*. 2002;543(Pt 1):317-26.
73. Perez MA, Cohen LG. Interhemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? *J Physiol*. 2009;587(Pt 4):725-6.
74. Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Munchau A. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol*. 2006;572(Pt 3):857-68.
75. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 3):849-59.
76. Ni Z, Leodori G, Vial F, Zhang Y, Avram AV, Pajevic S, et al. Measuring latency distribution of transcallosal fibers using transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*. 2020;13(5):1453-60.
77. Fiori F, Chiappini E, Candidi M, Romei V, Borgomaneri S, Avenanti A. Long-latency interhemispheric interactions between motor-related areas and the primary motor cortex: a dual site TMS study. *Sci Rep*. 2017;7(1):14936.
78. van den Bos MAJ, Higashihara M, Geevasinga N, Menon P, Kiernan MC, Vucic S. Pathophysiological associations of transcallosal dysfunction in ALS. *Eur J Neurol*. 2021;28(4):1172-80.
79. Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA. Effects of GABA(A) and GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):308-16.

80. Kukaswadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R. Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *J Physiol.* 2005;563(Pt 3):915-24.
81. Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Bi-directional interhemispheric inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neurosci.* 2009;10:31.
82. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini PM. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain.* 2002;125(Pt 8):1896-907.
83. Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage.* 2005;28(4):940-6.
84. Niehaus L, Bajbouj M, Meyer BU. Impact of interhemispheric inhibition on excitability of the non-lesioned motor cortex after acute stroke. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:181-6.
85. Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, Li M, Sankarasubramanian V, Lee J, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(10):2516-25.
86. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(8):1641-59.
87. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(7):641-56.
88. Xie G, Wang T, Deng L, Zhou L, Zheng X, Zhao C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor function in stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Syst Rev.* 2025;14(1):47.
89. Fu Y, Wang C, Zhang L, Ji D, Xiang A, Qi J, et al. The effectiveness of theta burst stimulation for motor recovery after stroke: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):568.

90. Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res.* 1995;104(3):527-33.
91. Tian D, Izumi SI, Suzuki E. Modulation of Interhemispheric Inhibition between Primary Motor Cortices Induced by Manual Motor Imitation: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain Sci.* 2021;11(2).
92. Vetter DE, Jooss A, Mutanen TP, Kozak G, Ziemann U. Short-interval interhemispheric inhibition does not originate from the motor hotspot. *Brain Stimul.* 2025;18(4):1074-81.
93. Davidson T, Tremblay F. Hemispheric differences in corticospinal excitability and in transcallosal inhibition in relation to degree of handedness. *PLoS One.* 2013;8(7):e70286.
94. De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M, Curcio G, Ferrara M, Fratello F, et al. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(6):1305-12.
95. Davidson T, Tremblay F. Age and hemispheric differences in transcallosal inhibition between motor cortices: an ipsilateral silent period study. *BMC Neurosci.* 2013;14:62.
96. Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS. The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res.* 2008;186(1):59-66.
97. Morishita T, Timmermann JE, Schulz R, Hummel FC. Impact of interhemispheric inhibition on bimanual movement control in young and old. *Exp Brain Res.* 2022;240(2):687-701.
98. Bai Z, Zhu F, Zhang JJ, Yu D, Zhang J, Liang S, et al. Ipsilateral motor cortex regulates distinctly via interhemispheric inhibition force production versus force control in isometric unimanual contraction. *J Neurophysiol.* 2025;134(2):667-76.
99. Triggs WJ, Calvanio R, Levine M. Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance. *Neuropsychologia.* 1997;35(10):1355-63.

100. Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.* 1994;636(2):270-6.
101. Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(4):624-9.
102. Livingston SC, Goodkin HP, Ingersoll CD. The influence of gender, hand dominance, and upper extremity length on motor evoked potentials. *J Clin Monit Comput.* 2010;24(6):427-36.
103. Priori A, Oliviero A, Donati E, Callea L, Bertolasi L, Rothwell JC. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain Res.* 1999;128(3):390-6.
104. Beynel L, Chauvin A, Guyader N, Harquel S, Marendaz C. Age-related changes in intracortical inhibition are mental-cognitive state-dependent. *Biol Psychol.* 2014;101:9-12.
105. Sale MV, Semmler JG. Age-related differences in corticospinal control during functional isometric contractions in left and right hands. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(4):1483-93.
106. Fujiyama H, Hinder MR, Schmidt MW, Garry MI, Summers JJ. Age-related differences in corticospinal excitability and inhibition during coordination of upper and lower limbs. *Neurobiol Aging.* 2012;33(7):1484 e1-14.
107. Hunter SK, Todd G, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL. Recovery from supraspinal fatigue is slowed in old adults after fatiguing maximal isometric contractions. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(4):1199-209.
108. McGinley M, Hoffman RL, Russ DW, Thomas JS, Clark BC. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Exp Gerontol.* 2010;45(9):671-8.
109. McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul.* 2017;10(4):721-34.
110. Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, Yamanaga H, Murayama N, Mafune K, Tsuji S. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(10):2055-69.

111. Kohta M, Oshiro Y, Yamaguchi Y, Ikeuchi Y, Fujita A, Hosoda K, et al. Effects of carotid revascularization on cognitive function and brain functional connectivity in carotid stenosis patients with cognitive impairment: a pilot study. *J Neurosurg.* 2023;139(4):1010-7.
112. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283(16):2122-7.
113. Hattingen E, Lanfermann H, Menon S, Neumann-Haefelin T, de Rochement RD, Stamelou M, et al. Combined 1H and 31P MR spectroscopic imaging: impaired energy metabolism in severe carotid stenosis and changes upon treatment. *MAGMA.* 2009;22(1):43-52.
114. Fecteau S, Lassonde M, Theoret H. Intrahemispheric dysfunction in primary motor cortex without corpus callosum: a transcranial magnetic stimulation study. *BMC Neurol.* 2006;6:21.
115. Murata K, Fujiki M, Ooba H, Kubo T, Morishige M, Abe T, et al. Cognitive alteration after carotid revascularization is correlated with cortical GABA(B)-ergic modulations. *Neurosci Lett.* 2011;500(3):151-6.

8. ÖZET

Aseptomatik İnternal Karotid Arter Darlığında Kortikal Sessiz Periyot ve İnterhemisferik İnhibisyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Amaç:

Aseptomatik internal karotid arter darlığı (aICAS), iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür ancak çoğu zaman klinik belirti vermeden ilerler. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce gelişen nörofizyolojik değişikliklerin belirlenmesi, hem patofizyolojiyi anlamak hem de klinik yaklaşımı yönlendirmek açısından önemlidir. Bu çalışmada aICAS olgularında transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) yöntemleri ile kortikal sessiz periyot (CSP), ipsilateral sessiz periyot (iSP), interhemisferik inhibisyon (IHI) ve interhemisferik fasilitasyon (IHF) parametrelerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya 19 aICAS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Katılımcılarda istirahat motor eşiği (RMT), 1 mV'luk motor potansiyeli oluşturan uyarı şiddeti (Ts1mV) ve bazal motor uyarılmış potansiyel (MEP) amplitüdü ölçülmüştür. Çift-bobinli çift-uyaran protokolleri ile interhemisferik fasilitasyon (IHF4) ve interhemisferik inhibisyon (IHI10, IHI40), tek uyarımlı TMS protokolleri ile CSP ve iSP süreleri kaydedilmiştir. aICAS grubunda analizler hem stenotik–astenotik hemisfer hem de sağ–sol hemisfer ayrımıyla yapılmış, ayrıca

hasta ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde parametrik ve non-parametrik yöntemler kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular:

Kontrol grubunda sağ–sol hemisfer arasında anlamlı fark saptanmamıştır. aICAS grubunda stenotik hemisferde CSP ve iSP süreleri uzamış, IHF4%, IHI10% ve IHI40% yüzdeleri azalmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stenotik hemisferde fark izlenmezken, astenotik hemisferde IHI10% ve IHI40% daha yüksek, CSP ve iSP süreleri daha kısa bulunmuştur. Darlık yüzdesi ile TMS parametreleri arasında korelasyon gösterilememiştir.

Sonuç:

Aseptomatik ICAS olgularında, klinik belirti gelişmeden önce kortikal inhibitör ve fasilitatör mekanizmalar arasındaki denge bozulmuştur. Stenotik hemisferin, astenotik hemisferi yeterince inhibe edemediği; buna karşılık astenotik hemisferde artmış interhemisferik inhibisyon ve göreceli disinhibisyon izlendiği görülmüştür. Bu bulgular, aICAS'ın yalnızca hemodinamik düzeyde değil, hemisferler arası inhibitör ağlarda da erken dönemde değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler:

Aseptomatik internal karotid arter darlığı, transkraniyal manyetik stimülasyon, kortikal sessiz periyot, ipsilateral sessiz periyot, interhemisferik inhibisyon, interhemisferik fasilitasyon, motor uyarılmış potansiyel.

9. SUMMARY

Evaluation of Cortical Silent Period and Interhemispheric Inhibition Parameters in Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis

Objective:

Asymptomatic internal carotid artery stenosis (aICAS) is an important risk factor for ischemic stroke but often progresses without clinical symptoms. Detecting neurophysiological changes before the onset of clinical manifestations is crucial for understanding pathophysiology and guiding clinical management. This study aimed to evaluate cortical silent period (CSP), ipsilateral silent period (iSP), interhemispheric inhibition (IHI), and interhemispheric facilitation (IHF) parameters using transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with aICAS and to compare them with healthy controls.

Materials and Methods:

Nineteen patients with unilateral aICAS and twenty healthy volunteers were included. Resting motor threshold (RMT), stimulus intensity required to elicit a 1 mV motor evoked potential (Ts1mV), and baseline MEP amplitude were measured. Paired-coil paired-pulse protocols were used to evaluate interhemispheric facilitation (IHF4) and inhibition (IHI10, IHI40), while single-pulse TMS protocols were applied to assess CSP and iSP durations. In the aICAS group, analyses were performed between stenotic–astenotic hemispheres and right–left hemispheres, and results were also compared with controls. Parametric

and non-parametric statistical methods were applied, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results:

No significant differences were observed between the right and left hemispheres in the control group. In the aICAS group, the stenotic hemisphere showed prolonged CSP and iSP durations and reduced IHF4%, IHI10%, and IHI40% values. Compared with controls, no significant difference was found in the stenotic hemisphere, whereas the astenotic hemisphere exhibited significantly higher IHI10% and IHI40% values, and shorter CSP and iSP durations. No correlations were observed between the degree of stenosis and TMS parameters.

Conclusion:

In asymptomatic internal carotid artery stenosis, the balance between cortical inhibitory and facilitatory mechanisms appears to be disrupted before the onset of clinical symptoms. The stenotic hemisphere fails to sufficiently inhibit the contralateral astenotic hemisphere, whereas the astenotic hemisphere shows increased interhemispheric inhibition and relative disinhibition. These findings suggest that aICAS leads to early alterations not only at the hemodynamic level but also within interhemispheric inhibitory networks.

Keywords:

Asymptomatic internal carotid artery stenosis, transcranial magnetic stimulation, cortical silent period, ipsilateral silent period, interhemispheric inhibition, interhemispheric facilitation, motor evoked potential.

10. EKLER

10.1. Ek 1. Etik Kurul Onay Sayfası



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

Sayı : E-24931227-000-5729840
Konu : Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması (2025-
100) Onay

11.09.2025

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hürrem Evren BORAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Emniyet Mevlana Bulvarı No:29 06560
Yenimahalle/ANKARA

İlgi : 26.08.2025 tarihli ve E-61749811-000-3961724 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz ilgede kayıtlı "*Aseptomatik İnternal Karotid Darlığında Kortikal Sessiz Periyot ve İnterhemisferik İnhibisyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi*" başlıklı tıbbi cihaz klinik araştırması başvurunuz 08.07.2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği kapsamında incelenmiştir.

Ek'te detayları bulunan başvurunuzdaki araştırmanın başlatılmasının ve yürütülmesinin uygun bulunduğu hususunda bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Uzm. Ecz. Mesil AKSOY
Kurum Başkan V.

Ek: Araştırmaya Ait Bilgiler (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56SHY3YnUyRG83YnUyRG83Q3NRYnUy Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>
Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iletisimler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



Ek 1. (devamı)



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

Araştırmaya Ait Bilgiler

Araştırmanın Açık Adı	Asemptomatik İnternal Karotid Darlığında Kortikal Sessiz Periyot ve İnterhemisferik İnhibisyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğretim Üyesi Hürrem Evren BORAN
Klinik Araştırma Planı (CIP) (Araştırma Protokolü) (tarih/versiyon no)	11.04.2025 V.1.0
BGOF CA darlığı grubu (tarih/versiyon no)	01.07.2025 V.2.0
BGOF Sağlıklı kontrol grubu (tarih/versiyon no)	01.07.2025 V.2.0
ORF (tarih/versiyon no)	01.07.2025 V.2.0

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW56SHY3YnUyRG83YnUyRG83Q3NRyYnUy Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>
Sığırtozu Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



10.2. Ek 2. Cihaz Prototipi



10.3. Ek 3. Olgu Rapor Formu

Tarih:01.07.2025 Versiyon no:2

OLGU RAPOR FORMU

Gönüllü No:

Cinsiyet:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Tanı Tarihi:

Dominant el: Sağ ☐ Sol ☐

-  Asemptomatik İnternal Karotid Arter Darlığı Olan Grup
 Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağ Darlık derecesi: Sol Darlık Derecesi:

Aktif kullanılan ilaçlar:

Ek Hastalık :

	SAĞ	SOL
RMT		
TS1mv		
Bazal MEP		
IHF4ms		
IHI10ms		
IHI40ms		
CSP		
I-CSP		

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Helin

Soyadı: KÖKMEN

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (2020-Halen)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

Erdem Koleji Fen Lisesi (2009-2012)

Kaymakam Mümin Heybet İlköğretim Okulu (2006-2008)

Behiye Reşat Kaleoğlu İlköğretim Okulu (2001-2005)

Yabancı dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1. Türk Nöroloji Derneği
2. European Academy of Neurology

Bilimsel Etkinlikler:

Yurt içi/yurt dışında katılan bilimsel toplantılar/kongreler/kurslar ve alınan sertifikalar:

1. 6. MS’de Fiziksel Engellilik Sempozyumu (21-22 Mayıs 2022), İzmir
2. 58. Ulusal Nöroloji Kongresi (18-24 Kasım 2022), Antalya
3. 59. Ulusal Nöroloji Kongresi (13-18 Aralık 2023), Antalya
4. EDSS and Kurtzke’s Functional System Assessment Qualification (22.09.2024, Level C qualification, Neurostatus e-test)
5. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Ankara Şubesi EEG- EMG Kursu (11-12 Ocak 2025), Ankara
6. 40. Ulusal Klinik Nörofizyoloji Kongresi (16-20 Nisan 2025)

Bilimsel toplantı/kongrelerde yapılan sözel bildiriler/poster sunumları:

1. Kökmen, H., Erkoç Ataoğlu, N. E., Batur Çağlayan, H. Z., Nazlıel, B., Uçar, M. (2021). Covid-19 enfeksiyonu sonrası gelişen serebral ven trombozu olgusu. *57. Ulusal Nöroloji Kongresi*, Antalya, Türkiye.
2. Cansu, Ç., Kökmen, H., Akyol Gürses, A., Alaydın, H. C., Batur Çağlayan, H. Z., Yıldırım, İ., Uçar, M. (2021). İnme benzeri tablo ile prezente olan Creutzfeldt-Jakob hastalığı: Üç olgu eşliğinde gözden geçirme. *57. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.236), Antalya, Türkiye.
3. Cansu, Ç., Erdoğan, T., Akkaya, S. N., Kökmen, H., Koçer, E. B. (2022). Relapsing ve progresif multipl skleroz'da okrelizumab tedavisinde hepatit virüs reaktivasyonunun incelenmesi. *12. Klinik Nöroimmünoloji Sempozyumu* (s.11), Ankara, Türkiye.
4. Kökmen, H., Altıparmak, T., Batur Çağlayan, H. Z., Nazlıel, B., Öncü, F., Önal, A. B., Ilgıt, E. T. (2022). İzole spontan baziler arter diseksiyonu: Olgu sunumu. *58. Ulusal Nöroloji Kongresi*, Antalya, Türkiye.
5. Ercan, M. B., Koçer, E. B., Kökmen, H., Küçük, H. (2023). MS benzeri özellik gösteren SLE'ye sekonder antifosfolipid antikor sendromu olgusu. *İstanbul VIII. MS Days* (s.33), İzmir, Türkiye.
6. Kökmen, H., Müniroğlu, Z., Ercan, M. B., Koçer, E. B. (2023). Nitröz oksit ilişkili subakut progresif miyelopati olgusu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.526), Antalya, Türkiye.
7. Cansu, Ç., Erdoğan, T., Akkaya, S. N., Koçer, E. B., Kökmen, H. (2023). Multipl skleroz'da okrelizumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği: Dört yıllık izlem sonuçları. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.810), Antalya, Türkiye.
8. Kökmen, H., Altıparmak, T., Boran, H. E., Batur Çağlayan, H. Z., Nazlıel, B., Cengiz, B. (2023). Tedavi ile ilişkili klinik dalgalanma gösteren bir Miller-Fisher sendromu olgusu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.220), Antalya, Türkiye.
9. Kökmen, H., Boran, H. E., Cengiz, B., Kuruoğlu, H. R. (2023). Riboflavin taşıyıcı eksikliği: İki nadir görülen olgu sunumu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.148–149), Antalya, Türkiye.

10. Eraslan, H. D., Kökmen, H., Serttaş Ersöz, G., Altıparmak, T., Batur Çağlayan, H. Z., Öncü, F., Karaaslan, B. (2023). Akım çevirici stent sonrası triventriküler hidrosefali: Olgu sunumu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.470), Antalya, Türkiye.
11. Kökmen, H. ve ark. (2023). Serebral venöz tromboza sekonder subdural hematom ve orta meningeal arter embolizasyonu: Olgu sunumu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.260), Antalya, Türkiye.
12. Kökmen, H., Altıparmak, T., Öncü, F., Karaaslan, B., Batur Çağlayan, H. Z., Akkan, M. K., Nazlıel, B. (2023). Serebral venöz tromboza sekonder subdural hematom ve orta meningeal arter embolizasyonu: Olgu sunumu. *59. Ulusal Nöroloji Kongresi* (s.260), Antalya, Türkiye.

Yayımlanmış bilimsel çalışmalar:

1. Erdogan T, Cansu C, Kocer B, Akkaya S, Kokmen H. Real-world effectiveness, safety and immunogenicity of ocrelizumab in turkish multiple sclerosis patients: a single-center experience for 4-year follow-up. *Acta Neurol Belg.* 2024 Aug;124(4):1385-1391. doi: 10.1007/s13760-024-02572-3.

Ödüller ve burslar

1. Erasmus Doktora Staj Programı Bursu, Clinica Universidad de Navarra, İspanya, 2025.

Yurtdışı eğitim deneyimi:

1. Clinica Universidad de Navarra (Navarra Üniversitesi Kliniği) Nöroloji Kliniği, İspanya (01.07.2025–31.07.2025), Erasmus Doktora Staj Programı

Üye olduğu kuruluşlar/dernekler:

1. Türk Nöroloji Derneği
2. European Academy of Neurology