T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER DEMANSINDA TETA BURS STİMÜLASYONUN BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜSLÜM CİCE

GAZİANTEP

2023

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER DEMANSINDA TETA BURS STİMÜLASYONUN BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜSLÜM CİCE

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÜLÇİN ELBOĞA

GAZİANTEP

2023

TEZ ONAY SAYFASI

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

"ALZHEİMER DEMANSINDA TETA BURST STİMÜLASYONUN BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ"

Dr. Müslüm CİCE
14.03.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1- Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ (İmza)
2- Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA (İmza)
3- Prof. Dr. Fatma Özlem ORHAN (İmza)
4- Doç. Dr. Şengül ŞAHİN (imza)
5- Doç. Dr. Bahadır DEMİR (imza)

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve deneyimleriyle her zaman bana yol gösterici olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. AbdurrahmanALTINDAĞ, Doç. Dr. Bahadır DEMİR, Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA, Doç. Dr. Şengül ŞAHİN'E,

Tez dönemim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA'ya,

Çocuk psikiyatrisi ve nörolojideki değerli hocalarıma,

Mezunu olduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki isimlerini sayamadığım kıymetli hocalarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım ve psikiyatri anabilim dalında çalışan personele,

Benden sevgisini ve desteğini eksik etmeyen başta sevgili eşime olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Müslüm CİCE

Gaziantep 2023

II. ÖZET

CİCE M., Alzheimer Demansında Teta Burst Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisinin Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023.

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en sık rastlanan türü olmasının yanı sıra ortaya çıkma sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak artan primer dejeneratif demanslardan biridir. Günümüzde AH için geliştirilmiş olan ve hastalığı tamamen ortadan kaldırdığı saptanmış kesin bir tedavi yolu bulunmamaktadır. Bu hedefte başvurulan farmakolojik yöntemler yetersiz kalabilmekte ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinin kullanımı her geçen gün önem kazanmaktadır. Kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden biri Transkraniyal Manyetik Stimülasyondur. AH tanılı hastalarda yaptığımız bu çalışmada özel bir stimülasyon paternine sahip iTBS protokolü ile DLPFC bölgesine uygulanan 10 seanslık tedavi sonucunda nörobilişsel fonksiyonlardaki değişimi psikometrik testlerle saptamak istedik. Çalışmamıza 63-90 yaş aralığında olan 28 hafif evre hasta dahil edildi. Çalışmada 14 hasta gerçek stimülasyon tedavisi alırken 14 hasta ise sham grubunu oluşturmuştur. Her iki grup protokol öncesi ve sonrası öğrenme ve bellek, karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, lisan, algısal-motor işlevler açısından değerlendirildi. Uygulanan SMMT, Stroop Testi, Saat Çizme Testi, ADAS-Cog testleriyle birçok nörobilişsel alanda gelişme olduğu görüldü. iTBS protokolünün Alzheimer Hastalığındaki etkileri göz önünde bulundurulduğunda daha fazla araştırılmayı hak etmektedir. Nörobilişsel testlerle saptanan bu değişimin nörogörüntüleme ve biyobelirteçlerde de değişime sebep olup olmadığının araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı, Bilişsel Fonksiyonlar, İntermittant Teta Burst Stimülasyon

III. ABSTRACT

CİCE M., The Effect of Theta Burst Stimulation on Cognitive Functions in Alzheimer's Dementia, Gaziantep UniversityFaculty of Medicine, Departmen of Psychiatry, Thesis in Medicine, Gaziantep, 2023.

Alzheimer's disease (AD), besides being the most common type of dementia, is one of the primary degenerative dementias who seincidence increases in direct proportion to age. Currently, there is no definitive treatment for AD that has been developed and has been found to completely eliminate the disease. Pharmacological methods used for this purpose may be insufficient and the use of non-pharmacological treatmentmethods is gaining importance day by day. One of the non-pharmacological methodsused is Transcranial Magnetic Stimulation. In this study weconducted in patients with AD, we wanted to determine the change in neurocognitive function swith psychometric tests after 10 sessions of treatment applied to the DLPFC region with the iTBS protocol with a special stimulation pattern. Twenty-eight patients with mild AD, aged 63-90 years, were included in our study. In the study, 14 patients received real stimulation therapy and 14 patients formed the sham group. Both groups were evaluated in terms of learning and memory, complex attention, executive functions, language, perceptual-motor functions before and after the protocol. It was observed that there was improvement in many neurocognitive areas with the SMMT, Stroop Test, Clock Drawing Test, and ADAS-Cog tests. Considering the effects of the iTBS protocol in Alzheimer's Disease, it deserves further investigation. It is necessary to investigate whether this change detected by neurocognitive tests also causes changes in neuroimaging and biomarkers.

Keywords: Alzheimer's Disease, Cognitive Functions, Intermittent Theta Burst Stimulation

IV. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ i
II. ÖZET ii
III. ABSTRACT iii
IV. İÇİNDEKİLER iv
V.SİMGELER VE KISALTMALAR vi
VI. TABLOLAR viii
VII. ŞEKİLLER ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Alzheimer 4
2.1.1. Tanımı 4
2.1.2. Tanı Kriterleri 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Tarihçe 6
2.1.5. Risk Faktörleri 7
2.1.6. Koruyucu Faktörler 7
2.1.7. Etyopatogenez 8
2.1.8. Alzheimer Genetiği 9
2.1.9. Etyoloji 10
2.1.10. Evreleme 10
2.1.10.1. Presemptomatik Evre 10
2.1.10.2. Hafif Bilişsel Bozukluk Evresi 11
2.1.10.3. Erken Evre Belirtileri 11
2.1.10.4. Orta Evre Belirtileri 12
2.1.10.5. İleri Evre Belirtileri 12
2.1.11. Tedavi 13
2.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon 14
2.2.1. Tarihçe 14
2.2.2. Kullanım Alanları 15
2.2.3. Genel Özellikleri ve Etki Mekanizması 15
2.2.4. Yan Etki ve Kontrendikasyonlar 18

2.2.5. TMS ve Alzheimer 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Amaç 21
3.2. Etik Onay 21
3.3. Yapıldığı Yer 21
3.4. Örneklem Seçimi ve Çalışmanın Dizaynı 21
3.5. Çalışmanın Katılımcıları 22
3.5.1. Dahil Edilme Kriterleri 22
3.5.2. Dışlanma Kriterleri 22
3.6. Veri Toplama Araçları 23
3.7. İstatistiksel Yöntem 25
4. BULGULAR 26
4.1. Sosyodemografik Veri Bulguları 26
4.2. Standardize Minimental Testi Bulguları 28
4.3. Stroop Testi Bulguları 29
4.4. Saat Çizme Testi Bulguları 33
4.5. ADAS-COG Testi Bulguları 34
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇ 50
7. KAYNAKLAR 51

V.SİMGELER VE KISALTMALAR

ADAS-Cog: Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası-Kognitif Alt Skoru

AH: Alzheimer Hastalığı

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

ApoE: Apolipoprotein E

APP: Amiloid Prekürsör Protein

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

cTBS: Sürekli Teta Burst Stimülasyon

dB: Desibel

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DSM: Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKT: Elektrokonvülsif Tedavi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

EMG: Elektromiyografi

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

FTD: Frontotemporal Demans

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk

iTBS: Aralıklı Teta Burst Stimülasyon

LTD: Uzun Vadeli Depresyon

LTP: Uzun Vadeli Potansiyasyon **TMS:** Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

ME: Motor Eşik

MS: Multipl Skleroz

MUP: Motor Uyarılmış Potansiyel

MT: Motor Treshold

NFY: Nörofibriler Yumak

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

PHD: Parkinson Hastalığı Demansı

PS 1: Presenilin 1

PS 2: Presenilin 2

rTMS: Tekrarlı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

VaD: Vasküler Demans

VI. TABLOLAR

Tablo 1: TMS Olası Yan Etkileri 18

Tablo 2:Tüm çalışma grubunun cinsiyeti, medeni durumu, yaşadığı yeri, aile öyküsü, eğitim durumu 27

Tablo 3: Tedavi ve sham grubuna ait cinsiyet, medeni hal, yaşadığı yer, aile öyküsü, eğitim durumu bilgileri 27

Tablo 4: Tedavi ve sham grubunda yaş ve eğitim süresinin karşılaştırılması..... 28

Tablo 5: Standardize Mini Mental Testi Bulguları 28

Tablo 6: Stroop A Testi Bulguları..... 29

Tablo 7: Stroop B Testi Bulguları..... 30

Tablo 8: Stroop C Testi Bulguları..... 31

Tablo 9: Stroop D Testi Bulguları..... 32

Tablo 10: Saat Çizme Testi Bulguları..... 33

Tablo 11: ADAS-COG Testi Bulguları 34

Tablo 12: Kelime Belleği Alt Testi..... 35

Tablo 13: Nesne-Parmak Adlandırma Alt Testi..... 36

Tablo 14: Komutlar Alt Testi..... 37

Tablo 15: Konstrüksiyonel Praksi Alt Testi..... 38

Tablo 16: İdeasyonel Praksi Alt Testi..... 39

Tablo 17: Oryantasyon Alt Testi..... 40

Tablo 18: Kelime Tanıma Alt Testi 41

VII. ŞEKİLLER

Şekil 1: Aralıklı Teta Burst Stimülasyon Deseni 2

Şekil 2: Alois Alzheimer`ın orijinal çizimiyle nörofibriler yumaklar 7

Şekil 3: Solda mucidi Faraday ve sağda 1985'te çağdaş tıbba kazandıran Anthony Barker 14

Şekil 4: Manyetik Stimülasyon Etki Mekanizması 16

Şekil 5: Standardize Mini Mental Testi Bulguları 28

Şekil 6: Stroop A Testi Bulguları 29

Şekil 7: Stroop B Testi Bulguları 30

Şekil 8: Stroop C Testi Bulguları 31

Şekil 9: Stroop D Testi Bulguları 32

Şekil 10: Saat Çizme Testi Bulguları 33

Şekil 11: ADAS-COG Testi Bulguları 34

Şekil 12: Kelime Belleği Testi Bulguları 35

Şekil 13: Nesne-Parmak Adlandırma Testi Bulguları 36

Şekil 14: Komutlar Testi Bulguları 37

Şekil 15: Konstrüksiyonel Praksi Testi Bulguları 38

Şekil 16: İdeasyonel Praksi Testi Bulguları 39

Şekil 17: Oryantasyon Testi Bulguları 40

Şekil 18: Kelime Tanıma Testi Bulguları 41

Şekil 19: Burns ve ark. Tarafından yürütülen çalışmada 24. hafta itibariyle Adas-Cog skorları değişimi 49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ICD 10 (Uluslararası hastalık sınıflandırması) demansı; bellek, düşünme, yönelim, hesaplama, öğrenme, lisan ve muhakeme dahil olmak üzere birçok nörobilişsel fonksiyonda bozulmanın olduğu, genellikle ilerleyici nitelikte olan bir sendrom olarak ifade eder.

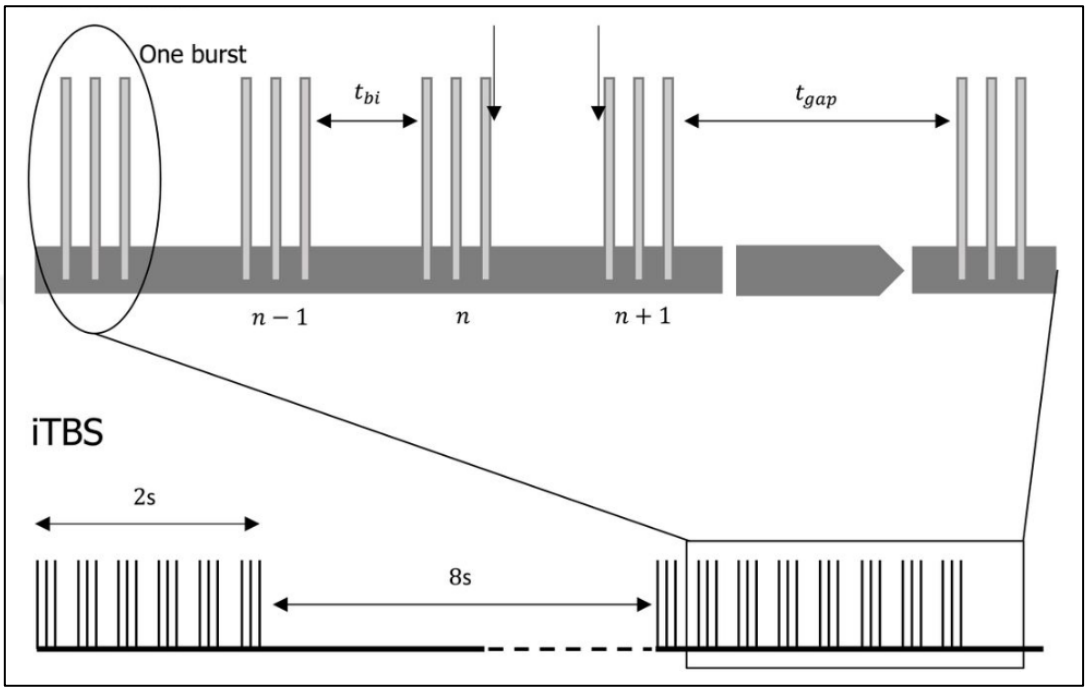
Alzheimer hastalığı (AH) ise demansın en sık rastlanan türü olmasının yanı sıra ortaya çıkma sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak artan primer dejeneratif demanslardan biridir(1). AH'ye bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel yıkımlar incelendiğinde sıklıkla bellekte bozulma ve öğrenme güçlüğü ile karşılaşılmaktadır. Farklı alanlarda görülen bozulmalara örnek olarak; fatura ödeme, yemek yapma gibi yürütücü işlevlerde bozulmalar; anlama, tekrarlama ve kelime bulmada zorluk, yön bulamama, sık kaybolma, eşyaları tanıyamama gibi görsel algısal alanda bozulmalar gibi problemler görülebilir(2).

Her hastalıkta olduğu gibi Alzheimer Hastalığında da tedavi sürecinde ulaşılması amaçlanan öncelikli kazanım, hastanın ve bakım verenlerinin yaşam standartlarını mümkün olduğunca iyiye taşımaktır. Ancak günümüzde AH için geliştirilmiş olan farmakolojik tedaviler hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktan öteye gidememektedir(3). Bu sebeple başvurulan farmakolojik yöntemler yetersiz kalabilmekte ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinin kullanımı her geçen gün önem kazanmaktadır(4).

Kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden biri Transkraniyal Manyetik Stimülasyondur. TMS araştırmalarda kullanılma sıklığı giderek artan ve klinik uygulamalarda kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan noninvaziv bir beyin stimülasyon tekniğidir(5). TMS'nin kullanım amacı, nöronal aktiviteyi modüle etmektir. Kullanım önlemleri alındığında ve belirli prensipler çerçevesinde uygulandığında oldukça güvenli bir uyarım tekniğidir(6).

iTBS, hipokampüsün doğal 4-7 Hz'lik teta ritmini temel alan, özel paterne sahip bir TMS protokolüdür. iTBS 200 msn'de bir tekrarlanan 50 Hz frekansta 3 burst stimülasyondan oluşmaktadır. Her 10 saniyede 2 saniyelik diziler halinde

uygulanmaktadır. TBS stimülasyonunda farklı paternlerde uygulamayla fasilitatör veya inhibitör etkiler meydana gelebilmektedir. iTBS uygulandığı motor korteks üzerinde fasilitatör etki yapmaktayken; 40 saniye süreyle devamlı uygulanan cTBS'nin ise kortekste inhibitör etki yaptığı bilinmektedir(7).



Şekil 1: Aralıklı Teta Burst Stimülasyon Deseni(8)

iTBS protokollerini uygulamak 2–3 dakika veya daha kısa sürer, bu da onları katılımcılar için 20–30 dakika sürebilen 1 Hz rTMS gibi daha uzun süreli protokollerden daha kabul edilebilir kılar(9).

iTBS'nin tipik stimülasyon protokollerine göre avantajları; kısa sürede daha fazla atım sağlar, atımlar daha düşük bir stimülasyon yoğunluğunda verilebilir ve her iki protokolün etkinlikleri benzerdir(10, 11).

iTBS'nin sinaptik plastisite üzerindeki etkileri geleneksel rTMS protokollerinden çok daha hızlı gerçekleşir ve bu tür hızlı bir yöntem, motor korteks uyarılabilirliği üzerine yapılan çalışmaların gösterdiği gibi güçlü ve tutarlı bir etki üretebilir(7).

Önerilen teorik mekanizmalar iTBS'nin presinaptik kolaylaştırıcı tepkileri

artırarak, kalsiyum iyonlarının(sinaptik plastisiteyi arttırmada önemli bir faktör) postsinaptik konsantrasyonunu arttırmasıdır(7). İlk raporlar, bu aralıklı bir stimülasyon modelinin LTP' ye benzer şekilde kortikal uyarılabilirliğin artmasına neden olduğunu ileri sürmüştür(7).

Alzheimer Hastalığına dönecek olursak erken evrelerde yaygın olarak görülen bir diğer olgu, frontal alanlardaki dejeneratif değişikliklerdir(12). Frontal lob içinde yer alan, Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC); çalışma belleği, bilişsel esneklik, akıl yürütme, problem çözme, planlama, dikkati sürdürme, enterferansa direnç gibi yürütücü işlevlerin etkinliğinde rol oynayan ve diğer bilişsel işlevler ile bağlantı sağlayan ana bölgelerden birisidir(13). DLPFC Öncelikle Brodmann 46 ve 9 alanlarında yer alır ve hafıza, dikkat ve uygulama gibi çeşitli bilişsel işlevlerde yer alır(14).

Beyin bağlantısının anatomik temeline ve rTMS'nin stimülasyon bölgesinden uzak bölgeleri etkileme özelliğine dayanarak, sol DLPFC bölgeye manyetik stimülasyondan sonra sol pariyetal-oksipital korteks bağlantısındaki önemli değişiklikler anlaşılabilir. Ayrıca lateral pariyetal korteksin hipokampal projeksiyonları vardır ve hafızada önemli bir rolü vardır(15).

Literatüre baktığımızda AH’ de nonfarmakolojik tedavisi amacıyla geleneksel rTMS protokolleri kullanılmaktadır. Ancak intermittant teta burst stimülasyonunun klasik rTMS protokollerine göre daha kısa sürede uygulanabilmesi, sinaptik plastisite üzerine etkisinin geleneksel tekrarlayan TMS protokollerinden çok daha hızlı gerçekleşmesi, güçlü ve tutarlı bir etki üretebilmesi itibariyle daha fazla araştırılmayı hak etmektedir.

Bu çalışmanın amacı sol DLPFC bölgesine 10 gün süreyle uygulanan 1800 atım/gün iTBS protokolünün psikometrik testler düzeyinde hangi grup bilişsel işlevleri ne şekilde etkilediğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Demans, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek denli şiddetli, bilişsel alandaki çok yönlü düşüşü ifade eden genel bir terimdir. Son yüzyılın en büyük küresel sorunlarından olan demans, altta yatan birçok patolojinin sebep olduğu, bilişsel becerilerde ve bağımsız yaşama kapasitesinde genel olarak ilerleyici biçimde bozulmanın olduğu bir klinik sendromdur(16, 17).

Altta yatan patolojiler arasında Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı Demansı (PHD), Frontotemporal Demans (FTD), Vasküler Demans (VaD), hipotiroidizm, vitamin eksiklikleri, depresyona bağlı psödodemans, normal basınçlı hidrosefali, bazı metabolik hastalıklar, primer veya metastaza bağlı tümörler, subdural hematom, prion hastalıkları veya sifiliz gibi enfeksiyöz etkenler, demiyelizan hastalıklar, enfarkt ve vasküler hastalıklara bağlı tablolar, ağır metaller, radyasyon ve toksinler gibi birçok neden yer alır(16).

2.1. Alzheimer

2.1.1. Tanımı

Alzheimer Hastalığı 65 yaş ve üstünde tüm demansların yaklaşık 2/3'ünü oluşturan en yaygın bunama nedenidir. Alzheimer hastalığı öğrenme ve bellek, lisan işlevleri, dikkat, algısal-motor, muhakeme ve yürütücü işlevler dahil olmak üzere davranışsal ve bilişsel işlevlerde sinsi başlangıç ve progresif bozulmaya sahip bir hastalıktır(18).

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın nedenidir ve vakaların tahminen %60 ila %80'ini oluşturur(19, 20).Alzheimer hastalığı (AH) nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklarla karakterize yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir demans olarak tanımlanabilir(21).

2.1.2. Tanı Kriterleri

AH'ye bağlı ağır nörobilişsel bozukluk tanısı için bir veya daha fazla bilişsel alanda önemli derecede bozulmanın klinik olarak gösterilmiş olması ve bu durumun gündelik işlevselliği bozacak derecede ağır olması gerektiği tanımlanmaktadır. Tek bir bilişsel alandaki bozulma yeterlidir ve daha önceki tanı kriterlerinde bulunan

bellek bozukluğunun mutlaka var olması gerekliliğinden vazgeçilmiştir. Bireyler bellek harici tek bir bilişsel alanda dahi günlük işlevlerde bağımsızlığı etkileyecek düzeyde bozulma gösteriyorlarsa ağır nörokognitif bozukluk tanısı alabilmektedirler(22).

DSM-5'te AH, "nörobilişsel bozukluklar" başlığı altında "AH'ye bağlı ağır ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk" şeklinde sınıflandırılmış, "olası AH" ya da "olabilir AH" için tanı kriterleri belirlenmiştir.

Bilişsel alanlar DSM-5'te öğrenme ve bellek, karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, lisan işlevleri, algısal-motor işlevler ve sosyal biliş şeklinde 6 kategori altında sınıflandırılmıştır(23).

Yaşarken beyin biyopsisi nadiren yapıldığından AH tanısı pratik olarak klinik değerlendirme ile konulmaktadır. Diğer hastalıklarla ayırıcı tanı için tıbbi öykü alınmalı, fizik muayene ve nörolojik muayene yapılmalı, laboratuvar testleri ve beyin görüntüleme yapılmalıdır(24).

2.1.3. Epidemiyoloji

Alzheimer hasta sayısı global ölçekte yaklaşık 38 milyon iken ülkemizdeyse 350-400 bin olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada hızla yaygınlaşmakta olan Alzheimer, önemli bir halk sağlığı sorunudur(25).

Alzheimer hastası sayısının uzayan yaşam süresi ve yaşlı nüfusunun artış hızı göz önüne alındığında 2050 yılında global ölçekte yaklaşık üç katına çıkacağı düşünülmektedir. Global ölçekte diğer yaş gruplarına göre 65 yaş ve üstü grup daha hızlı büyümektedir. 1997-2050 yılları arası için yapılan projeksiyonda 65 yaş ve üstündeki insanların sayıları Avrupa'da 113 milyondan 170 milyona, Amerika kıtasında 63 milyondan 137 milyona, Afrika kıtasında 18 milyondan 38 milyona, Asya kıtasında 172 milyondan 435 milyona ulaşması öngörülmektedir(26). Aynı zamanda, DSÖ verilerine göre ülkemizin 2050 yılında Alzheimer hastasının en yoğun olması beklenen ülkelerden birisi olacağı düşünülmektedir(27). İnsan ömrünün uzamasıyla beraber AH bu yüzyılın önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. AH temelde ileri yaş hastalığı olup önde gelen risk faktörü ileri yaştır. 65 yaş üstü yaygınlık %5-8 civarı olup her beş yılda bir ikiye katlanarak artmakta ve 85 yaş üzeri kişilerde %50'lere varan yaygınlık oranları bildirilmiştir(28, 29).

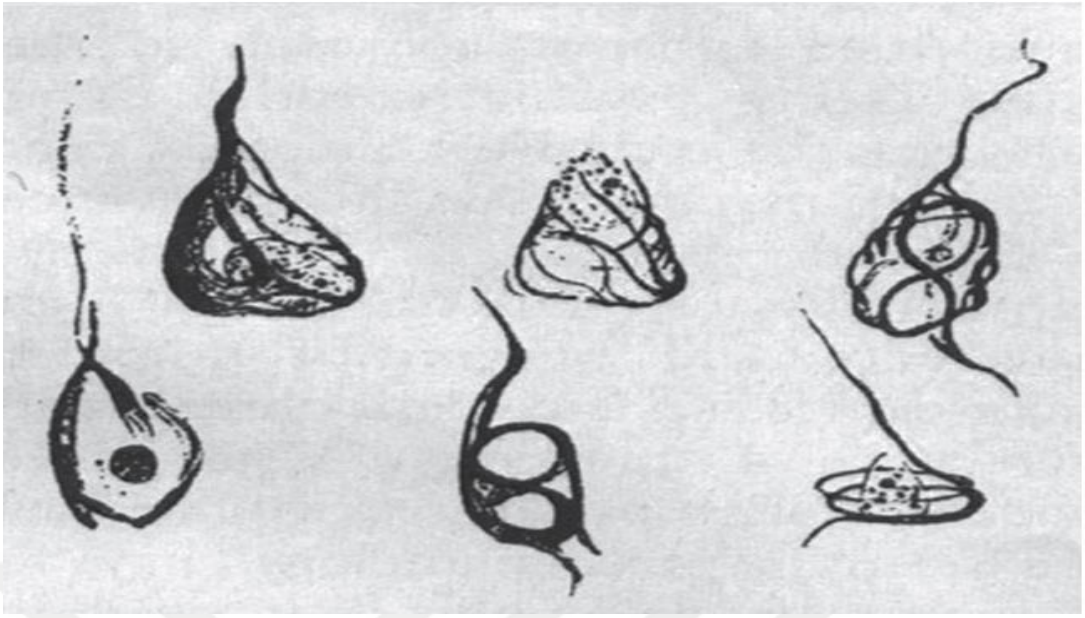
65 yaşın altındaki AH insidansı daha az kesindir, ancak tahminler bu yaş grubunun AH vakalarının yaklaşık %3'ünü oluşturduğunu göstermektedir(30).

2.1.4. Tarihçe

Auguste Deter isimli kişide 1890'larda bellek ve lisan bozukluklarıyla prezente bunama şikayetleri gelişmeye başlamıştır. Süreç içerisinde psikotik tablo ile ajitasyon eklenmiş ve 1901 yılında Frankfurt Akıl Hastanesi'ne getirilmiştir. Psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer, hasta Auguste Deter ile ilk kez 1901'de tanışmıştır. Auguste Deter paranoya, saldırganlık, kafa karışıklığı ve amnezi ile giden sıra dışı ve progresif bir hastalıktan muzdaripti ve henüz 50 yaşındaydı. Vefatından sonra yapılan otopside Dr. Alzheimer, beyindeki atrofiyi ve sonradan nörofibriler yumak ismini verdiği birikintileri gözlemlemiştir. 1906 yılında Güneydoğu Alman Psikiyatri Derneği toplantısında Auguste Deter'in mevcut kliniğini "*Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde*" başlıklı bildiriyle sundu.

Yaşının görece genç olması sebebiyle söz konusu vaka presenil demans olarak değerlendirilmiştir. Nöropatolojik incelemede serebral korteksin normale göre inceldiğini görmüş; nörofibriler yumakları ve amiloid plakları tanımlamıştır. Auguste Deter ile ilk kez tanımlanan nöropatolojik bulgular olan AP(amiloid plak) ve NFY(nörofibriler yumak) bugün hala Alzheimer Hastalığı içinde önemli yer tutmaktadır.

Şizofrenideki çalışmalarıyla tanıdığımız Emil Kraepelin "*Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte"* isimli kitabının 1913 baskısında bu hastalar için Alzheimer ismini kullanmıştır. İlginç olansa böyle yaygın bir hastalığın "Havva" olgusu denilebilecek olan ilk hastasının presenil olması itibariyle atipik olmasıdır. (31, 32)



Şekil 2: Alois Alzheimer`ın orijinal çizimiyle nörofibriler yumaklar(33)

2.1.5. Risk Faktörleri

AH'nin ortaya çıkmasında hem genetik hem de çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. En önemli risk faktörü yaş olup kadın cinsiyet, Down sendromu, düşük bilişsel rezerv, aile öyküsü, APOE-ε4 aleline sahip olmak, geçirilmiş depresyon, plazma homosistein düzeyi, bazı ağır metallere maruz kalma, sigara, uzun süreli bilinç bulanıklığına yol açan ve tekrarlayan kafa travmaları, küçük kafa çevresi, ateroskleroz, hipotiroidi, kronik stres, kötü beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, orta yaş hipertansiyonu, yüksek kolesterol, obezite ve çevresel faktörler sayılabilir(34).

2.1.6. Koruyucu Faktörler

Alzheimer demansı için bazı risk faktörleri yaşam tarzı değişikliği ile azaltılabilir. Yaşam tarzı ile ilgili kardiyovasküler risk faktörleri (ör: obezite, diyabet, hipertansiyon), sigara kullanımı, fiziksel ve zihinsel hareketsizlik, düşük eğitim seviyesi, asosyal olma, diyet gibi faktörler değiştirilebilmektedir. Uzun süreli eğitim ve zihinsel faaliyetlerin sonucu bilişsel gelişime yol açarak Alzheimer hastalığı riskini azaltmaktadır. Zihinsel aktivite gerektiren işler de riski azaltmaya yardımcı olur. Eğitim aynı zamanda tedaviyi, sağlık hizmetlerini, dolaylı olarak beslenmeyi ve sosyoekonomik durumu da etkilemektedir. Sosyal olarak aktif olmak bilişsel rezerv

için çok destekleyicidir. Bu olumlu etkiler her ne kadar nedeni açıklamasa da beyinde yeni bağlantıların oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı araştırmalar, beslenmede B12 gibi vitaminlerin, antioksidanların, doymamış yağ asitlerinin, meyve ve sebzelerin önemine dikkat çekmektedir. Akdeniz tipi diyet, fiziksel egzersiz ve nonsteroidal anti inflamatuar ilaçların Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceğini vurgulanmaktadır(32, 35-37).

2.1.7. Etyopatogenez

AH' yi teşhis etmek için en sık kullanılan ana patolojik özellikler senil plaklar, nörofibriler yumaklar ve vasküler amiloid birikimidir. AH serebral korteks ve hipokampüsün geniş alanlarını etkiler. Nörodejenerasyon ilk olarak temporal ve frontal loblarda ortaya çıkar ve daha sonra bireyler arasında farklılık olmakla beraber neokorteksin diğer bölgelerine ilerler(38).

Ölüm ardı nöropatolojik incelemesinde tüm beyinde atrofi, atrofiye bağlı ventriküler genişleme, giruslarda küçülme, sulkuslarda genişleme, nöron sayısında azalma, amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar gözlenir(39).

Transmembran bir protein olan ve fonksiyonu tam anlaşılamamış olan (amiloid prekürsör protein) APP'nin nöronal hücrelerde daha çok görülen β-sekretaz ve γ-sekretaz enzimleriyle proteolitik yıkımı sonucu Aβ peptitleri (Aβ-40 ve Aβ-42) meydana gelir. Aβ-42 peptidleri Aβ-40 formundan daha fazla birikmeye meyilli olup çözünürlüğü az olan, amiloid depozitlerinde birikmesi itibariyle hastalığın patogenezinde önemli olan formdur. Hastalığın patofizyolojisi biriken beta amiloidin kortekste birikmesiyle başlar. Aβ oligomerlerinin toksik etkileri sonucu Aβ formları tau agregasyonuyla beraber sinaptik disfonksiyonuna ve atrofiye sebebiyet vermektedir(40).

Fonksiyonel görevi mikrotübüllerin devamlılığı, hücre iskeletinin bütünlüğünü koruma ve aksonal taşıma olan tau proteini, çekirdekli tüm hücrelerde görülmesine rağmen ağırlıklı olarak nöronlarda bulunur.

AH'nin patogenezinde anormal fosforile olan tau proteininin 39 farklı bölgeden fosforillenebildiği gözlemlenmiştir. Tau proteini hipoaktif fosfatazlar ve/veya hiperaktif kinazlar tarafından hiperfosforile form alarak mikrotübüllerin yapısal destabilizasyonuna ve hücre iskeletinin yapısının bozulmasında rolü olduğu

ve sonuç olaraksa aksonal transportta bozulmalara yol açtığı düşünülmektedir. Nörofibriller, temel bileşeni hiperfosforile tau proteinin polimerizasyonuyla oluşan ve hücre gövdelerinde, akson ve dentritik çıkıntılarda bulunan nöron içi sitoplazmik yapılardır. Hiperfosforile tau fragmentleri çift sarmallı konformasyonel bir yapı kazanarak polimerize bir hal alırlar. Bu yapılar zamanla intranöronal (nörofibriler yumak) NFY adı verilen hücre gövdesinden akson tabanına uzanan nöron içindeki intrasitoplazmik oluşumlar halinde form kazanarak aksonal transportu dolayısıyla hücre iskeletini bozar, bu yapısal bozulma hücre ölümüne neden olur.

Senil amiloid plaklar, nöropilde β Amiloidin hücre dışı birikimidir. Genellikle serebral kortekste, özellikle hipokampus ve asosiasyon alanlarında görülen yıkım derecesi ile orantılıdırlar.

Nörofibriler yumaklar ve senil plaklar bu hastalıkta önce hipokampusta daha sonra sıklıkla serebral kortekste görülür. AH'ye özgü değildirler, birçok dejeneratif hastalıkta da bulunabilirler. Nörofibriler yumaklar ve senil plaklar çoğu yaşlı bireyde bu yapılar olmasına rağmen klinik belirtiler görülmeyebilir(41-46). Normal bir insanda, altmışlı yaşlardan itibaren neokortekste senil plaklar ve limbik sistemde NFY'ler oluşmaya başlar. Ancak titiz kliniko-anatomik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, senil plakların ise limbik sistemde görünür olmaları AH için yüksek oranda duyarlılık ve özgüllük göstermiştir(47).

AH'de kolinerjik, serotonerjik, dopaminerjik sistem gibi birçok nörotransmiter sistemde değişiklikler gözlemlenir. Ancak etyopatogenezin araştırılma sürecinde kolinerjik sistemde gözlenen değişiklikler öne çıkmaktadır. AH ile bellek ve öğrenme ile ilgili bölgelerdeki bozukluklara neden olan kolinerjik anormallikler ile direkt bir ilişki olduğu düşünülmektedir(48).

Otopsi incelenmeleri sonucunda birçok AH'ye sahip bireyin beyninde değişiklik gösteren kolinerjik belirtiler bulunmaktadır. β amiloid agresyonunun da muhtemelen kolinerjik kaybı artırarak bir kısır döngü ortaya çıkardığı görülmektedir(49).

2.1.8. Alzheimer Genetiği

AH'nin yaklaşık %5' inde, hastalık en sık 14. kromozomda olmak üzere 14. 21. ve 1. kromozomlardaki mutasyonların sonucu olarak otozomal dominant bir

şekilde geçmektedir. Otozomal dominant geçişli ailelerde demans 30'lu 40'lı yaşlarda gelişebilmektedir. 21. Kromozom mutasyonu amiloid prekürsör proteini (APP) kodlayan gende; 14. ve 1. Kromozomun mutasyonları ise Presenilin1 (PS1) ve Presenilin2 (PS2) olarak bilinen birbiri ile yakından ilişkili iki proteini kodlayan genlerde meydana gelmektedir(50).

2.1.9. Etyoloji

Pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi AH'de da etyolojide pek çok etmenin bir araya gelmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Hipometabolizma, kalsiyum metabolizmasının bozulması, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş otofaji, inflamasyon, serbest radikaller ve toksinler ile ilişkili görünmektedir. 65 yaşına gelindiğinde, Down sendromlu bireylerin %80 'e kadarında bunama gelişir(51). Vasküler hastalıklar ve demans arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Yüksek kan basıncı ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar; iskemi gibi serebrovasküler hastalıklar etyolojide önemli yer tutmaktadır(52). Mesleki maruziyetler, tıbbi durumlar ve yaşam tarzı faktörleri çevresel faktörlerden sayılabilir. Travma, sepsis ve enfeksiyona bağlı inflamasyon, hem kısa hem de uzun vadeli bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir(53). Ayrıca, genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, yirmiden fazla genetik lokusu AH etyolojisiyle ilişkili bulmuştur. Apolipoprotein E (ApoE) geni taşıyıcısı olmak riski artırmaktadır. İnsülin direnci ve tip 2 diabetes mellitusun temel risk faktörleri olduğu söylenebilir(54).

2.1.10. Evreleme

2.1.10.1. Presemptomatik Evre

Alzheimer hastalığının patolojik bulguları oluşmasına rağmen kliniğe yansıyan belirgin tablonun olmadığı evredir. Hastalığın etkili olduğu bilişsel, psikolojik veya davranışsal alanda herhangi bir semptom ya da bulgu gözlenmez ve uygulanan psikometrik ölçeklerde de anormal bir değişim saptanmaz.(35, 55). Son zamanlarda nesnel bir bilişsel bozulmanın eşlik etmediği öznel bilişsel yakınmanın Alzheimer demansının en erken semptomatik görünümü olabileceği düşüncesinden hareketle araştırma konusu olmuştur(56).

2.1.10.2. Hafif Bilişsel Bozukluk Evresi

İlk resmi tanı ölçütleri Petersen tarafından 1995'te oluşturuldu. Bilişsel alanda yakınmaların olduğu, yaş ve eğitim düzeyine göre beklenen normal düzeyden 1,5 standart sapma seviyesinde düşük performans gösterdiği, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunmuş olduğu bir dönemdir(57). HBB tanısı konan kişilerde her yıl % 10-15'inin AH'ye ilerlediği, ancak % 30-40 gibi önemli bölümünün stabil kaldığı veya gerilediği tespit edilmiştir(58). Hafif düzey unutkanlık, yeni bellek oluşturmada zorluk sebebiyle aynı soruları tekrar tekrar sorma sık görülür. İş yaşamında işlevselliği devam ettirmekle birlikte performans düşüşü ve karar verme yeteneğinde bozulma vardır(59).

2.1.10.3. Erken Evre Belirtileri

Birçok AH'de gözden kaçabilen bir evredir. Bilişsel rezervi yüksek eğitimli kişiler göz ününe alındığında sorunun farkına varıp not alma, ajanda tutma gibi yöntemlerle işlevselliğini sürdürebilmesi nedeniyle kompanse edebilmekte; hayata katılımı kısıtlı eğitimsiz kişilerde ise kaybolan işlevler fark edilemeyebilir(60).

Erken evrede en temel sorun bellek bozukluğu olmakla beraber uzak geçmişe dair bilgileri sıkıntı yaşamadan hatırladıkları görülür. Ek olarak kelime bulma güçlüğü, lisan akıcılığında bozulma, parafaziler, sözcük hazinesinde daralma, spontan konuşma ve konuşma içeriğinde fakirleşme gibi lisan işlevlerde bozulma görülebilmektedir. Kişi aynı şeyleri anlatır ve aynı soruları tekrar tekrar sorar. Yakın geçmişte olan olayları unutma, randevuları kaçırma, telefon numaralarını unutma, alışveriş listesini hatırlayamama, yeni şeyler öğrenememe, eşyaları koyduğu yeri unutmaya bağlı eşya kaybetme, yakın zamanda tanışılan kişilerin adlarını unutma sık görülür. Ancak uzak geçmişe dair bilgileri hala kolayca hatırlayabilirler. Yeni bellek oluşumunda sorun yaşar ancak davranışsal problemler yaşaması olağan değildir ve sosyal işlevsellikte belirgin etkilenme olmaz. Dolayısıyla kişinin yaşantısını bağımsız olarak sürdürebilmesi hala mümkün olabilir(61).

Erken evrede prezentasyon her zaman bilişsel işlevlerde bozulma ile ortaya çıkmamakta; depresyon, anksiyete, apati, irritabilite gibi nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Yine bu dönemde ağır ajitasyon, agresyon ve psikotik belirtiler beklenmez. Yön bulamama, sık kaybolma, eşyaları tanıyamama gibi görsel-

uzamsal işlev etkilenimi görülebilir. Sosyal biliş uzun süre stabil kalmakla beraber planlama, sıraya koyma, bitirme, yargılama gibi yürütücü işlevler bozulmaya başlar (62).

2.1.10.4. Orta Evre Belirtileri

Bellek sorunları ve yürütücü işlev bozuklukları belirginleşir. Günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlıklarını kaybetmeleri beklenir. Kişi artık etrafında olup bitenleri takip etmekte zorlanmaya; bilgisayar kullanma, yemek yapma; iyi bildiği market, ev gibi yerlerin konumunu hatırlamada zorluk ve yanlışlıklar yaşamaya başlar. Cümleyi tamamlayamama, söylenenlerin çoğunun anlaşılamaması ve hatalı kelimeler kullanma gibi lisan problemleri yaşamaya başlar. Sık görmediği kişileri, hatta bazı aile üyelerini hatırlayamaz. Bu evre davranış sorunlarının belirgin olduğu, depresyonun yanı sıra psikotik belirtilerin, ajitasyonun hatta agresyonun; uyku bozukluklarının yoğun şekilde görüldüğü bir evredir. Bu evrede idrar ve gaita inkontinansı başlar. Hasta yakınları açısından davranış sorunları, bilişsel sorunların önüne geçer ve yakındığı ana konu haline gelir(18, 63).

Kısa süre önce öğrenilmiş bilgileri unutabilmekte; eski bilgileriyse yanlışlıklarla hatırlamakta, geçmişte yaşananların kronolojik sırasını karıştırabilmektedirler. Yaşanan tüm bu olumsuzluklar huzursuzluk, saldırgan davranışlar ve uykusuzluk olarak açığa çıkar

Bu evrede nörobilişsel defisitlerin (afazi, apraksi vb.) arttığı görülmektedir. Sosyal biliş açıkça etkilenir, ilişkilerinde de kısıtlılıklar başlar, kişide agresyon ve paranoid delüzyonlar görülebilir(64).

2.1.10.5. İleri Evre Belirtileri

Hastalar yeni bir şey öğrenemedikleri gibi artık uzak bellekleri de tamamen bozulmuştur; sadece bellek kırıntıları kalmıştır. Verbal yetiler sıkılıkla yitirilir. Bazen tek kelime çıkışları olabilir. Öz bakımlarını yürütemez hale geldiklerinden tamamen bağımlıdırlar; bu nedenle tek başlarına yaşam sürdüremez hale gelirler. Boşaltım kontrolü kaybolduğundan bezlenirler; yemek yeme, hareket etme için dahi birilerinin yardımı gerekir. Çiğnemenin unutulmasıyla genellikle sıvı gıdalar tüketilmekte, mobilitelerini sağlayamadıklarından yatağa bağımlı hale gelmektedirler. Çoğu zaman sözel iletişim tamamen terkedildiğinden yakınlarına

dokunarak anlaşmayı sağlamaya çalışırlar. Hasta en yakınlarını ve hatta kendini aynada gördüğünde dahi tanıyamayabilir. Televizyonda izlediklerini normal yaşantılarında yaşandığını düşünme gibi algısal bozulmalar görülebilmektedir. Hastalarda immobilite sebebiyle bası yaraları oluşmakta; zamanla genel tıbbi durumları kötüleşmektedir(65).

Sıklıkla enfeksiyonlar ve immobiliteye bağlı diğer komplikasyonlar nedeniyle kaybedilirler. Aspirasyon pnömonisi, idrar yolu enfeksiyonu gibi tablolar; hareketsizlik, derin ven trombozu, beslenme bozukluğu gibi çoğunlukla ölümün asıl nedeni haline dönüşen çoklu komplikasyonlar bu hastalık süresince ortaya çıkar(26).

2.1.11. Tedavi

AH'de hasar henüz ortaya çıkmadan, hastalığın erken evrede tedavisi amaçlanmaktadır. Araştırmalar AH'de beyinde asetilkolin miktarında azalma ve bunun neticesinde kolinerjik aktivitede kayıp olduğunu göstermiştir. Hastalığın semptomatik tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri (donapezil, rivastigmin) sıklıkla kullanılmaktadır. N-metil-D aspartat (NMDA) reseptör blokörü memantin, tek başına bir tedavi olarak orta şiddetli AH'de veya şiddetli AH'de kolinesteraz inhibitörlerine yardımcı olarak verilebilmektedir. Antidepresanlar, antipsikotikler ve lüzum hali sedatif hipnotikler ruh hali, davranış ve uyku problemlerinde tedaviye eklenmektedir (66, 67).

2019 yılında sodyum oligomannat molekülü, hafif ve orta dereceli AH'nin tedavisinde Çin'de onay almıştır. Deniz kaynaklı bir oligosakkarit olan sodyum oligomannat bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirme mekanizmasıyla nöroinflamasyonu azaltmaktadır(68).

Ayrıca FDA tarafından uzun yıllar sonra ilk kez hafif kognitif bozukluk ve erken evre AH'de tedavi olanağı sunan aducanumab onaylandı. Ancak EMA tarafından onaylanmamıştır(69).

Ek olarak Aβ üretiminin azaltılması, Aβ agregasyonunun önlenmesi, β-sekretaz inhibisyonu, γ-sekretaz inhibisyonu, α-sekretaz modülasyonu, aktif ve pasif immünoterapi, anormal tau hiperfosforilasyonunun önlenmesi, tau agregasyonunun önlenmesi, mikrotübül stabilize edilmesi, tau immünoterapisi, kök hücre tedavisi gibi birçok mekanizmayı hedefleyen ilaçlar geliştirilmeye devam edilmektedir(70).

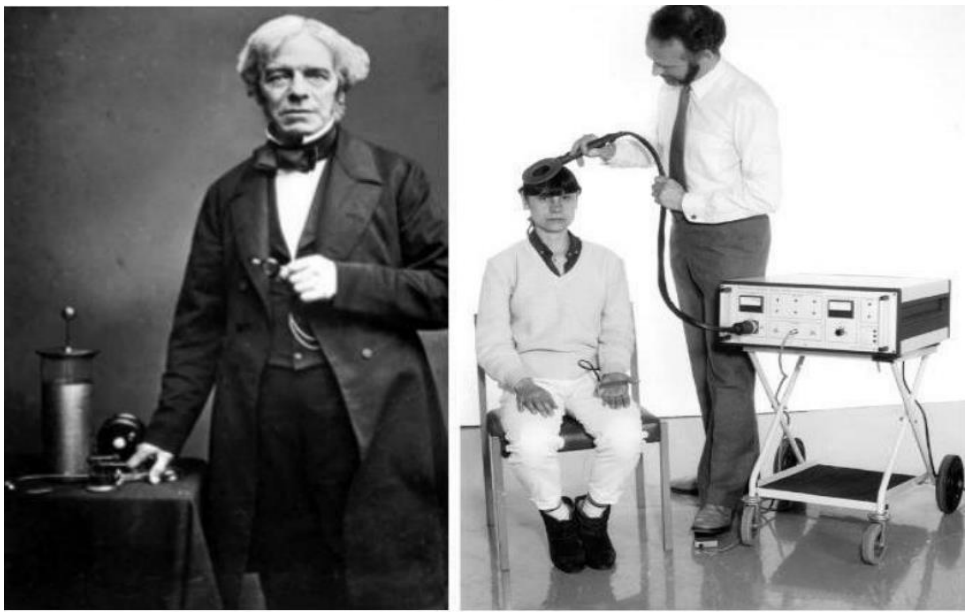
2.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

2.2.1. Tarihçe

TMS' nin güncel pratiği her ne kadar 1985' te Anthony Barker ve arkadaşlarının Faraday bobinini sol motor korteks üzerindeki kafa derisine tutması ve sağ elde hareket görmesi ile ilk defa beynin manyetik uyarımı ile bir doku tepkisi gösterilmiş olsa da tarihçesi 1831 yılında Faraday' ın elektromanyetik indüksiyon prensibini keşfine kadar gitmektedir. Faraday bir tel bobine elektrik akımı göndermiş; oluşan manyetik alan yoluyla da yakınındaki başka bir iletkende ikincil bir elektrik akımın oluştuğunu görmüştür(71).

TMS 1997' de Health Canada tarafından onaylanmış, sonrasında 2002 yılında tedaviye dirençli depresyon için onaylanmıştır. ABD'de FDA tarafından 2008'de dirençli depresyon için 2018 yılında ise obsesif kompülsif bozukluk için onaylanmıştır.

FDA; 2008 yılında bazı TMS cihazlarına ve protokolüne ilaca dirençli major depresyon tedavisinde ve preoperatif motor ve konuşma alanlarının haritalanmasında kullanımı amacıyla onay vermiştir(72).



Şekil 3: Solda mucidi Faraday ve sağda 1985'te çağdaş tıbba kazandıran Anthony Barker(73)

2.2.2. Kullanım Alanları

Girişimsel olmayıp anestezi gerektirmeyen, tolerabl, hafif ve geçici yan etkileri olabilen bir nöromodülasyon tekniği olan TMS'nin ana psikiyatrik tedavi endikasyonları depresyon ve obsesif- kompulsif bozukluk olsa da alkol ve madde kullanım bozuklukları, şizofreni, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, demans ve Tourette sendromu; diğer disiplinlerde ise stroke, hareket bozuklukları, ALS, epilepsi, MS vb. alanlarında araştırılmaya devam etmektedir(74).

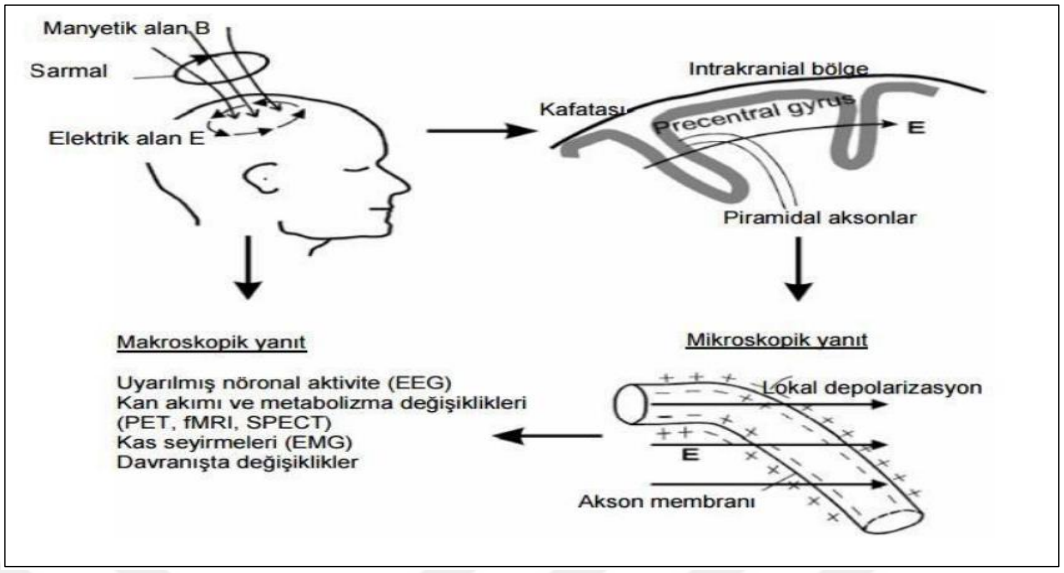
TMS ile psikiyatri alanında yapılan tanısal çalışmalara bakıldığında; şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, madde kötüye kullanımı ve travma sonrası stres bozukluğu gibi patolojiler üzerine yoğunlaşmıştır(75).

Günümüzde klinik pratikte TMS cihazı; amyotrofik lateral skleroz, multpl skleroz, dejeneratif ataksik hastalıklar, miyelopati ve radikülopatide tanıyı desteklemek amacıyla; spinal bölge cerrahisi sırasında görüntüleme için kullanılmaktadır(75).

2.2.3. Genel Özellikleri ve Etki Mekanizması

TMS, Anthony Barker ve arkadaşları tarafından 1985'te bilime kazandırılan, serebral kortekse noninvaziv uygulanan, kafa derisine tutturulan bir bobin ile oluşturulan manyetik alan sağlayan nöromodülasyon işlemidir(76).

Manyetik alan oluşturmak üzere farklı şekillerde olabilen bu bobin kafa üzerinde belirlenen alana uygulanır(77). TMS cihazı; içindeki kapasitörler sayesinde elektriği bobine yönlendirir. Kafaya temas etmesi ile beraber serebral korteksin ilgili bölgelerindeki nöronların stimülasyonunu, bu yolla depolarizasyonunu sağlamakta ve aksiyon potansiyeli oluşturulmaktadır.



Şekil 4: Manyetik Stimülasyon Etki Mekanizması (78)

Başın üzerine yerleştirilen bir bobine elektrik darbesi uygulanır. Akım cilde kafa derisine ve gri beyaz maddeye nüfuz eden manyetik alanı indükler. Manyetik darbe ikinci bir elektrik akımını indükler. İndüklenen elektrik akımı yeterince güçlüyse kortikal nöronlarda, özellikle serebral korteksin yüzeysel kısımlarında aksiyon potansiyellerini tetikleyebilir(78).

TMS cihazının kasasında üretilen yüksek yoğunluklu kısa akım, çevresel etkilerden arındırılmış bir kutunun içindeki bobinden geçirilir. Bobinden geçen akım darbeleri, bobin düzlemine dik yönde, yaklaşık 2,5 Tesla civarında manyetik darbeler oluşturur. Bu manyetik alan darbeleri saçlı deride ilgili bölgeye uygulanır(79).

TMS tedavisinde fokal ve yüzeysel bir etki sağlayan birbirine bağlı 8 şekilli (kelebek) olarak bilinen iki yuvarlak bobin veya geniş ve derin bir alana etki sağlayan tek yuvarlak bobin kullanılmaktadır (Bayram ve Tarhan, 2017). Sekiz şekilli bobinin birçok farklı varyasyonu mevcuttur. Uyarımın odaklanma gücü bobin çapına bağlıdır, çapı küçük olduğunda daha fazla odaklanır. Bobinler vasıtasıyla üretilen manyetik alan 5 cm uzaklıkta 1,5 cm2 bölgede 2 Tesla civarındadır(77). TMS tedavisinde çeşitli koiller kullanılmaktadır(80, 81).

TMS tedavisinin uygulama sonrası etkileri birkaç parametreye bağlıdır. Bu parametreler; koilin özelliği, uygulama yeri, frekansı, atım sayısı, süresi sayılabilir(77, 82).

TMS pratiğinde Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP) ile Motor Eşik (ME) parametreleri önemli yer tutmaktadır. MUP; motor yolların uyarılmasının kastan elektriksel potansiyel olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanır.(83) Bunun için düşük şiddette uyarının yeterli olduğu el kaslarından first dorsal interosseal kas ya da abductor pollicis brevis kası kullanılır.

ME'de motor korteksin uyarımı sonucu kontralateral ekstremitede oluşan küçük sıçrama hareketleri ve bunun EMG (elektromiyografi) ile kaydıyla belirlenir. Uyarı şiddetinin düşük olması dokuyu hiç uyarmayabilir; tersi durumda ise nöbet gibi ciddi yan etkilere sebep olabilir(80).

Tek atım uygulaması ile kompleks ancak kısa cevaplar oluşurken tekrarlayıcı uyarımlar ile kortikal uyarılabilirlikte daha uzun süreli sonuçlar meydana gelmektedir. Bu kortikal uyarılabilirlik uygulama metoduna göre artış ya da azalış gösterebilir. Uyarım sonrası oluşan kısa süreli etkilerin (saniyeler-dakikalar) aktive edilmiş hücre topluluğunun çevresinde oluşan iyonik denge kaymalarından kaynaklandığı; uzun süreli etkilerin (30-60 dakika) kortikal nöronların aksonları arasındaki sinaptik değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Meydana gelen bu sinaptik değişiklikler Long-Term Depression (LTD) ve Long-Term Potentiation (LTP) olarak adlandırılmaktadır. Ek olarak kortikal eksitabilitede değişiklik, nöroplastisite, nörogenezis, BDNF gibi nörotrofik faktörlerin salınımında değişiklik, beyin kan akımında ve metabolizmasında değişiklik, nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin salınımında değişiklik, membran potansiyel değişikliği etkileri olarak sıralanabilir.

TMS'nin nöronlar üzerine gösterdiği etkileri stimulusun şiddetine, uygulandığı bölgeye, frekansına ve atım desenine göre değişkenlik gösterebilmektedir(84).

Oluşturulan manyetik dalgalar elektrik direnci oluşturmadan, dokulara zarar vermeden, ağrı oluşturmadan geçer. Manyetik alanın etkisi altındaki nöronlarda depolarizasyon oluşur. Hangi yapıların uyarıldığı net bilinmemekle beraber hücre gövdelerinin, dentritlerin, aksonların, presinaptik terminallerin veya bu yapıların tamamının uyarılmış olabileceği düşünülmektedir. Zayıf manyetik uyarıdan özellikle presinaptik terminallerin, daha güçlü uyarıdan ise hücre gövdeleri ve aksonların da etkilendiği gösterilmiştir(75).

Uygulanan manyetik alan saçlı deriyi, kafatasını ve ilgili tabakaları katederek uyarılabilen dokularda elektrik akımı oluşturur. Kortikal alanlara uygulanan indüklenmiş akım, metal levhanın hemen altında lokalize nöron topluluklarını depolarize eder ve etki ettiği fonksiyonlara bağlı olarak nörofizyolojik etki oluşturur.

Saçlı deriyle bobin arası hava ve saç, kafatası kemiği kaynaklı mesafe, diğer dokular ve subdural, subaraknoid boşluklardaki beyin-omurilik sıvısı ve bunun yanında korteksteki yapısal değişiklikler akımın başlangıçtaki yoğunluğunu azaltıcı rol oynarlar(85, 86).

Elektromanyetik alanın etki gücü uzaklıkla ters orantılı olarak azalır. TMS bobinin merkezinde 1-4 Teslaya kadar ulaşabilen bobin yüzeyinden uzaklaştıkça hızla azalan bir manyetik alandan söz edilebilir. Kafatasının konveks yapısı nedeniyle manyetik alanın etkisi kafa derisinden 1,5-2 cm kadar derine inebilir yani beynin dış katmanlarıyla sınırlanır(87).

2.2.4. Yan Etki ve Kontrendikasyonlar

TMS için net kontrendikasyon kohlear implant, stimülatör gibi vücuda yerleştirilmiş ferromanyetik özellikte materyallerdir. Epileptik nöbet riskini artıran durumlar ise göreceli kontrendikasyon olarak görülmektedir(88).

TMS'nin en sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Özellikle kasların uyarımına, frekansına ve şiddetine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir. Baş ağrısının tedavisi olarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası parasetamol veya asetilsalisilik asit önerilmektedir(77).

Tablo 1: TMS Olası Yan Etkileri(88, 89)

Baş ağrısı	**Boyun ağrısı**
Skalpte rahatsızlık hissi	Epileptik nöbeti tetikleme
Yüzde seyirmeler	Geçici akut hipomani
Göz yaşarması	Senkop
Skalpte lokal kızarıklık	Geçici işitme bozuklukları
Sersemlik hissi	Geçici bilişsel bozukluklar

Uygulama esnasında cihaz 100 dB değerine varan seviyelerde ses çıkarabilmektedir. Cihazın çıkardığı bu sese maruz kalan hasta ve çalışanın, güvenliği açısından minimum 30 dB gürültü azaltma sağlayan koruyucu kulaklık önerilmektedir(77).

TMS tedavi esnasında koillerde ve dokuda ısınma meydana gelebilir. Isı artışı TMS sisteminin performansını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca hasta içinde risk oluşturur. Bu yüzden koiller soğuk tutulmalı, bu amaçla oda ısısı kontrol edilmelidir. Bu amaçla hava ya da su soğutmalı sistemler cihaza eklenmektedir. Beyin için hasar oluşturacak ısı yaklaşık olarak 43 °C'dir(90).

Uygulama yerinde kafa derisinde ağrı, baş ağrısı, kısa süreli bilişsel bozulmalar ve epileptik nöbet gibi yan etkileri vardır. EKT ile karşılaştırıldığında daha az bilişte bozulma ve daha az nöbet oluşturduğu görülmüştür. Yüksek frekanslı uygulamada epileptik nöbet geçirme olasılığının daha fazla olduğu düşünülmektedir(77).

2.2.5. TMS ve Alzheimer

Araştırmalarla açığa çıkmıştır ki, TMS sadece bölgesel bir etki yapmakla kalmaz, birbirlerinden anatomik olarak uzak bölgelere de etki edebilir. Bu yolla TMS farklı yapılar arası bağlantı yollarını kullanarak beyinde belli bir uzaklıkta değişiklik oluşturabilmektedir(91, 92).

AH'da kullanılan ilaçların piyasaya sürülmesinin üzerinden on yıllar geçmiştir. Bu ilaçların yeterli etki gösteremediği ve tatmin edici değişikliklere neden olamadığı görülmektedir(93).

Ayrıca bu ilaçlar nörodejenerasyonu geri çevirememekte, hastaların hayat kalitesini düşüren bulantı, kusma, ishal gibi yaygın yan etkiler göstermektedir(94).

Bu sebeple AH tedavisinde farmakolojik tedaviler yerine alternatif veya tamamlayıcı birtakım nöromodülasyon teknikleriyle belirli nöral devrelerin modifiye edilmesi ek bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Bu tedaviler arasında, oluşturulan manyetik atımlar aracılığıyla serebral kortekste elektriksel akımı oluşturan TMS önemli bir yer tutmaktadır. TMS aracılığıyla noninvazif, güvenilir, tolerabl şekilde nörostimülasyon mümkün olmaktadır(95).

TMS için AH'nin progresyonunu yavaşlatma hatta mümkünse durdurma ana hedeftir. TMS ile atrofi ve nörodejenerasyon ile oluşan hücre kaybında bir telafi yaşanmaz ancak sinaptik bağlantısallığı arttırdığı bu yolla progresyonun yavaşlatılmasında rol aldığı öngörülmektedir(96, 97).

AH'de stimülasyon için hedeflenen bölgeler ekseriyetle DLPFC (sağ, sol veya bilateral) olarak belirlense de; Broca alanı, Wernicke alanı, parietal somatosensoryal asosiyasyon korteksi, superior-inferior temporal girus ve inferior frontal girus alanlarının çalışıldığı araştırmalar da mevcuttur(98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu çalışmanın amacı erken evre AH tanılı hastalarda farmakolojik tedavilerine ek olarak sol DLPFC bölgeye 10 gün süreyle uygulanan iTBS protokolünün psikometrik testler düzeyinde hangi grup bilişsel işlevleri ne şekilde etkilediğini değerlendirmektir.

3.2. Etik Onay

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.10.2022 tarihi ve karar no olarak 2022/306 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır. (Bkz. EK 1)

3.3. Yapıldığı Yer

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesindeki Toplum Ruh Sağlığı Merkezi bünyesinde bulunan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Laboratuvarı'nda 2022 Kasım -Aralık tarihleri içerisinde gerçekleştirildi.

3.4. Örneklem Seçimi ve Çalışmanın Dizaynı

Araştırma hafif evre Alzheimer hastalarını içermekte olup vaka grupları için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniklerine 2022 Kasım-Aralık aylarında yeni başvuran veya mevcutta takip edilmekte olan, başvuru öncesinde Alzheimer hastalığı tanısı bir Nöroloji ya da Psikiyatri uzmanı tarafından konulmuş, ayırıcı tanı için gerekli incelemeleri tamamlanmış ve Alzheimer hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar araştırmaya davet edilmiştir. Bu hastalar arasından araştırmaya katılmaya gönüllü, alım ve dışlama kriterlerini sağlayan 28 kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanıları araştırmacı tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve DSM-5'e göre AH'ye bağlı majör nörokognitif bozukluk olası AH tanı kriterlerini karşıladığı doğrulanmıştır.

Demans hastalarının kendileri ve yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu aracılığıyla onay alınmıştır.

Randomize çift kör kontrollü şekilde düzenlenen bu araştırmada dahil edilme kriterlerine uygun 28 hasta randomizasyonu yapılarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta SMMT, ADAS-COG, STROOP, SÇT ölçeklerinden oluşan psikometrik

testler uygulandı. Stimülasyon bölgesi sol hemisferde MT bölgesinin 5 cm önü olarak belirlendi. Koil 45 derece açıyla yerleştirildi.

Birinci gruba her 200 ms'de bir tekrarlanan 50 Hz'de 3 burst uyarımı verildi; böylece patlamalar 5 Hz frekansta uygulandı. Her 10 saniyede bir 2 saniyelik diziler halinde uygulandı. Bu 2 saniyelik bir dizi, toplam 190 saniye boyunca her 10 saniyede bir tekrarlandı. Böylece seanslar arasında 15 dakika olacak şekilde her seansta 600 atım olmak üzere toplam 1800 atım/gün uygulandı. Sol DLPFC' ye MT' nin %80'i uygulandı. İkinci gruba TMS cihazındaki sham(plasebo) protokolü uygulandı. Her iki grup da 10 gün boyunca kendi protokollerini tamamladıktan sonra yine aynı psikometrik testler her iki gruba da uygulandı. Stimülasyon için Neurosoft MS/D (Neurosoft, Ivanovo, Russia) manyetik stimülator cihazı 8 şekilli kelebek koille kullanıldı.

3.5. Çalışmanın Katılımcıları

3.5.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri A.D.'da takip ve tedavi edilen, DSM-V tanı kriterlerine göre AH'ye bağlı majör nörokognitif bozukluk olası AH tanı kriterlerini karşılamış olması
2. 55-85 yaş aralığında olmak
3. Dekompanse kardiyak veya metabolik hastalığı olmamak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
5. SMMT (Standardize Mini Mental Test) skorunun 18-24 arasında olması
6. Anadilinin Türkçe olması
7. Nörogörüntülemede diffüz beyin atrofisinin görülmesi
8. Sosyodemografik verilerin tam olması
9. Son 2 ayda ilaç değişikliği yapılmamış ya da yeni ilaç başlanmamış olmak; varsa kullandığı ilaçlara devam edilmesi

3.5.2. Dışlanma Kriterleri

1. Çalışmaya katılmak istememe
2. Stroke veya epilepsi öyküsü
3. Ferromanyetik implant bulundurma
4. Devam eden alkol veya madde kullanım bozukluğu

5. İletişime engel olacak düzeyde görme ve işitme problemleri
6. Ciddi ajitasyon veya kooperasyon eksikliği
7. Nörogörüntülemede fokal atrofi, laküner enfarkt veya subkortikal vasküler hastalık lehine bulgular
8. Kraniyotomi operasyonu geçirmiş olmak
9. Alzheimer tipi demans dışında eşlik eden herhangi bir nörodejeneratif hastalığın olması
10. Eşlik eden majör depresif bozukluğun bulunması

3.6. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu

Yaş, cinsiyet, yaşadığı yer (şehir merkezi, köy/kasaba), eğitim düzeyi, toplam eğitim yılı, çalışma durumu, medeni durumu, sigara kullanımı, eşlik eden tıbbi hastalıklar, geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, düzenli kullandığı ilaçlar, AH aile öyküsü, tanı aldığı yaş, kullandığı psikotrop ilaçlar gibi demografik ve klinik değişkenleri saptamak amacıyla tarafımızca hazırlanan görüşme formudur.

Smmt

SMMT bunama taramasında sık kullanılan; 1975'te Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir testtir(99). Güngen ve arkadaşları tarafından yapılan geçerlik ve güvenirlik çalışmasında 23/24 eşik değerinin SMMT'nin Türk toplumu yaşlılarında hafif demans taramasında yüksek özgüllük ve duyarlığa sahip olduğu bulunmuştur. SMMT içeriğine bakıldığında on puan oryantasyon, altı puan kayıt ve hatırlama, beş puan dikkat ve hesaplama ve dokuz puan lisan olmak üzere toplam otuz puandan oluşur. Uygulanma kolaylığı, yaklaşık on dakika gibi kısa sayılabilecek süresi, uygulayan için özel eğitim gerektirmemesi gibi özelliklerinden dolayı klinik uygulamalarda ve bilimsel araştırmalarda sıkça kullanılmaktadır. 24–30 puan aralığı normal kabul edilirken 18–23 puan aralığı hafif düzey, 10–17 puan aralığı orta düzey, 10 puan ve altı ağır düzey demans ile uyumludur.

SMMT sadece bunama düzeyiyle ilgili olmayıp tüm psikiyatrik hasta grupları ve risk altındaki yaşlı kişilere uygulanabilir.

Stroop Testi

Stroop Testi alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini yani enterferansa direnç gösterebilme becerisini; dolayısıyla odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir(100).

Hasta önce Stroop A testinde renkli karelerin renklerini söylemesi istenir; daha sonra Stroop B testindeyse renkli basılmış kelimeleri okuması istenir. Hastada okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, Stroop C testinde renkli basılmış kelimelerin rengini söylemesi istenir. Çeldiriciler ile baş edemeyen enterferansa direnci düşük hastalar rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Test puanlanırken yanlışlar ve spontan düzeltmeler ve ayrıca süre kaydedilir. Stroop C skorundan Stroop B skorunun çıkarılmasıyla enterferansa direnci ölçen Stroop D skoru elde edilir. Bu süre farkının, spontan düzeltmelerin ve yanlışların fazla olması, dikkatin kolayca çelinebilir olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap verme eğilimlerini bastırmada güçlük çektiğini gösterir(101).

Saat Çizme Testi

Seçici ve sürekli dikkat, anlama, sözel çalışma belleği, sayısal bilgi, görsel bellek, görsel uzamsal işlevler, isteğe bağlı motor hareketler dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerin hem niceliksel hem de niteliksel değerlendirmesi için değerli bir bilişsel tarama testidir(102). Manos ve Wu tarafından geliştirilmiş olup “Ten Point Clock Test” olarak adlandırılmıştır. Bu testte bir dairenin sekiz eşit parçaya bölünmesi ile elde edilen şekil değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılır. 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 ve 11 rakamlarının uygun şekilde yerleştirilmesi istenir. Doğru parçaya yerleştirilen her bir rakam için 1 puan verilmektedir. Hastaya 11:10 saatini akrep ve yelkovan çizerek göstermesi istenir. Ek olarak bir puan 11 rakamını gösteren akrep için ve bir puan da 2 rakamını gösteren yelkovan için verilir. Akrep ve yelkovan uzunluklarının hatalı olduğu takdirde puan verilmez. Puanlama ise [8 (rakamlar) + 1 (akrep) + 1 (yelkovan)=10] olarak hesaplanır(103).

ADAS-Cog

Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Skalası (ADAS) 1984 yılında; hastalığı tanılama, seyrini takip etme ve tedavi planını şekillendirme amaçlarıyla geliştirilmiş

bir testtir. ADAS'ın diğer nöropsikometrik değerlendirme araçlarından ayrılan yönü, bilişsel bozukluklara ek olarak bilişsel olmayan bozuklukları da değerlendirmeye almasıdır. ADAS-Cog ise yalnızca bilişsel bozuklukların değerlendirmeye alındığı skaladır. Bu skalada 12 alt madde ile bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Bunlar; oryantasyon, kelime tanıma, adlandırma, anlama, konuşma dili yeteneği, spontan konuşmada kelime bulma güçlüğü, yapılandırma, tasarımsal beceri, test yönergesi hatırlama, konsantrasyon ve dikkatin dağılabilirliği şeklinde sıralanır. Her bir alt başlık altında kişi değerlendirilirken, yapamadığı maddeler puanlanmakta ve değerlendirme işlemi yapılmaktadır(104).

3.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Çalışma gruplarının demografik özelliklere göre karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sayısal değişkenler için bağımsız örneklemler t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçeklerden elde edilen skorların normal dağılım testi Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup normal dağılıma uygun olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Çalışma gruplarından farklı zamanlarda elde edilen ölçek skorlarının karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veri Bulguları

Tüm hasta grubunun cinsiyeti, medeni durumu, yaşadığı yeri, aile öyküsü, eğitim durumu Tablo 2'de verilmiştir.

Tedavi ve sham grubuna ait cinsiyet, medeni hal, yaşadığı yer, aile öyküsü, eğitim durumu bilgileri ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 4.'te ise yaş ve eğitim süresinin karşılaştırılmasına dair değerler verilmiştir.

Tedavi grubunun yaş ortalaması 73,36 ± 6,46 iken sham grubun yaş ortalaması 79,36 ± 7,77 olarak saptanmıştır. Tedavi grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Tedavi grubunda 6 (42,86) kadın ve 8 (57,14) erkek olduğu görülürken; sham grubunda ise 8 (57,14) kadın ve 6 (42,86) erkek olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımı açısında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Medeni hal karşılaştırıldığında tedavi grubunda 11 (78,57) evli, 3 (21,43) dul varken; sham grubunda 1 (7,14) bekar, 7 (50) evli, 6 (42,86) dul olduğu görülmüştür. Çalışma grubuna bakıldığında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi grubunda 12 (85,71) şehir merkezi ve 2 (14,29) köy/kasaba da yaşayan bulunurken; sham grubunda 13 (92,86) şehir merkezi ve 1 (7,14) köy/kasaba da yaşayan bulunmaktadır. Çalışma grubuna bakıldığında yaşadığı yer açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi grubunda 6 (42,86) kişinin aile öyküsü varken sham grubunda 2 (14,29) kişinin aile öyküsünün olduğu görülmüştür. Çalışma grubuna bakıldığında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Eğitim süresi tedavi grubunda 5,93 ± 5,05 olarak saptanmışken, sham grubunda ise eğitim süresi 3,93 ± 2,56 olarak saptanmıştır. Çalışma grubuna bakıldığında eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2:Tüm çalışma grubunun cinsiyeti, medeni durumu, yaşadığı yeri, aile öyküsü, eğitim durumu

Değişkenler		N (%)
Grup	Tedavi	14 (50)
	Sham	14 (50)
Cinsiyet	Kadın	14 (50)
	Erkek	14 (50)
Medeni durum	Bekar	1 (3,57)
	Evli	18 (64,29)
	Dul	9 (32,14)
Yaşadığı Yer	Şehir Merkezi	25 (89,29)
	Köy/Kasaba	3 (10,71)
Aile Öyküsü	Yok	20 (71,43)
	Var	8 (28,57)
Eğitim Durumu	Almamış	7 (25)
	İlkokul	14 (50)
	Lisans	1 (3,57)
	Lise	3 (10,71)
	Ortaöğretim	3 (10,71)
Yaş (Ort±SS) (min-Maks)		76,36 ± 7,65 (63-90)
Eğitim süresi (Ort±SS) (min-Maks)		4,93 ± 4,05 (0-15)

Tablo 3: Tedavi ve sham grubuna ait cinsiyet, medeni hal, yaşadığı yer, aile öyküsü, eğitim durumu bilgileri

Değişkenler		Tedavi	Sham	P
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	6 (42,86)	8 (57,14)	0,450
	Erkek	8 (57,14)	6 (42,86)	
Medeni Hali	Bekar	0 (0)	1 (7,14)	0,192
	Evli	11 (78,57)	7 (50)	
	Dul	3 (21,43)	6 (42,86)	
Yaşadığı Yer	Şehir Merkezi	12 (85,71)	13 (92,86)	0,538
	Köy/Kasaba	2 (14,29)	1 (7,14)	
Aile Öyküsü	Yok	8 (57,14)	12 (85,71)	0,089
	Var	6 (42,86)	2 (14,29)	
Eğitim Durumu	Almamış	4 (28,57)	3 (21,43)	0,126
	İlkokul	5 (35,71)	9 (64,29)	
	Lisans	1 (7,14)	0 (0)	
	Lise	3 (21,43)	0 (0)	
	Ortaöğretim	1 (7,14)	2 (14,29)	

p>0,05

Çalışma grupları cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, aile öyküsü ve eğitim durumu gibi demografik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4: Tedavi ve sham grubunda yaş ve eğitim süresinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi		Sham		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Yaş	73,36 ± 6,46	72,5 (67 -79)	79,36 ± 7,77	80 (75 -86)	0,035
Eğitim Süresi	5,93 ± 5,05	5 (0 -11)	3,93 ± 2,56	5 (2 -5)	0,340

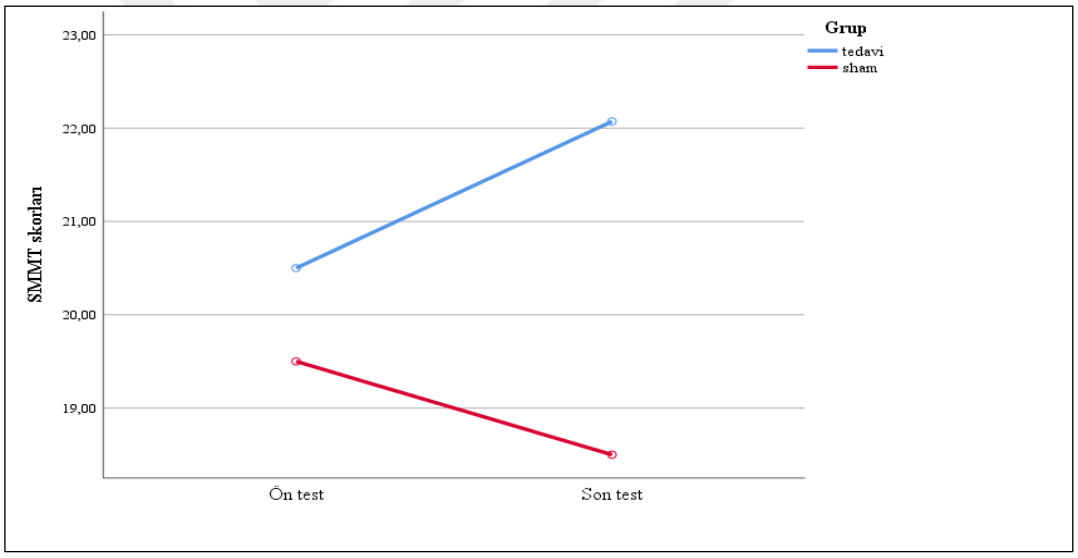
p<0,05

4.2. Standardize Minimental Testi Bulguları

Tablo 5: Standardize Mini Mental Testi Bulguları

Gruplar	**N**	**Ön test**	**Son test**	**F**	**p**
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	20,5 ± 3,78	22,07 ± 4,43	2,595	0,119
Sham	14	19,5 ± 3,63	18,5 ± 4,13		
Toplam	28	20 ± 3,67	20,29 ± 4,58		
		F=0,295; p=0,592			

p<0,05



Şekil 5: Standardize Mini Mental Testi Bulguları

Tedavi grubunda SMMT skorları ön test ile 20,5 ± 3,78 iken son test ile 22,07 ± 4,43 şeklinde artmıştır. Sham grubunda ise ön test 19,5 ± 3,63 iken son test 18,5 ± 4,13 şeklinde değişmiştir. Çalışma gruplarının farklı zamanlarda elde edilen SMMT skorları arasında grup*zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=5,974; p=0,022). Buna göre sham grubunda SMMT skoru düşerken tedavi grubunda SMMT skoru yükselmektedir (Şekil 5).

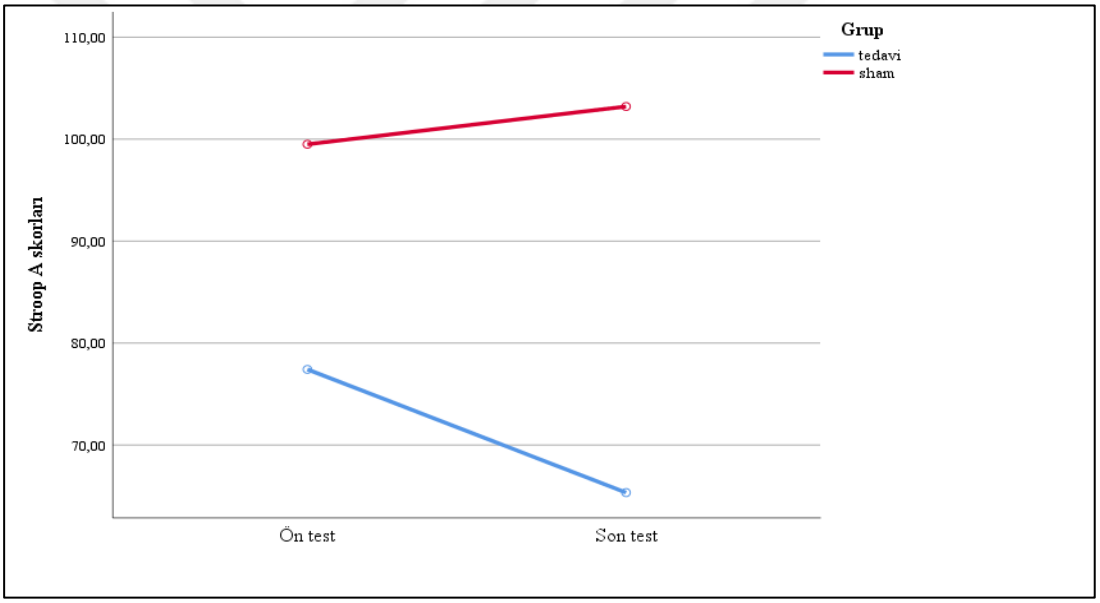
4.3. Stroop Testi Bulguları

Stroop A

Tablo 6: Stroop A Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	12	77,42 ± 21,53	65,33 ± 15,1	7,013	0,015
Sham	10	99,5 ± 32,62	103,2 ± 39,27		
Toplam	22	87,45 ± 28,73	82,55 ± 33,95		
		F=1,231; p=0,280			

p<0,05



Şekil 6: Stroop A Testi Bulguları

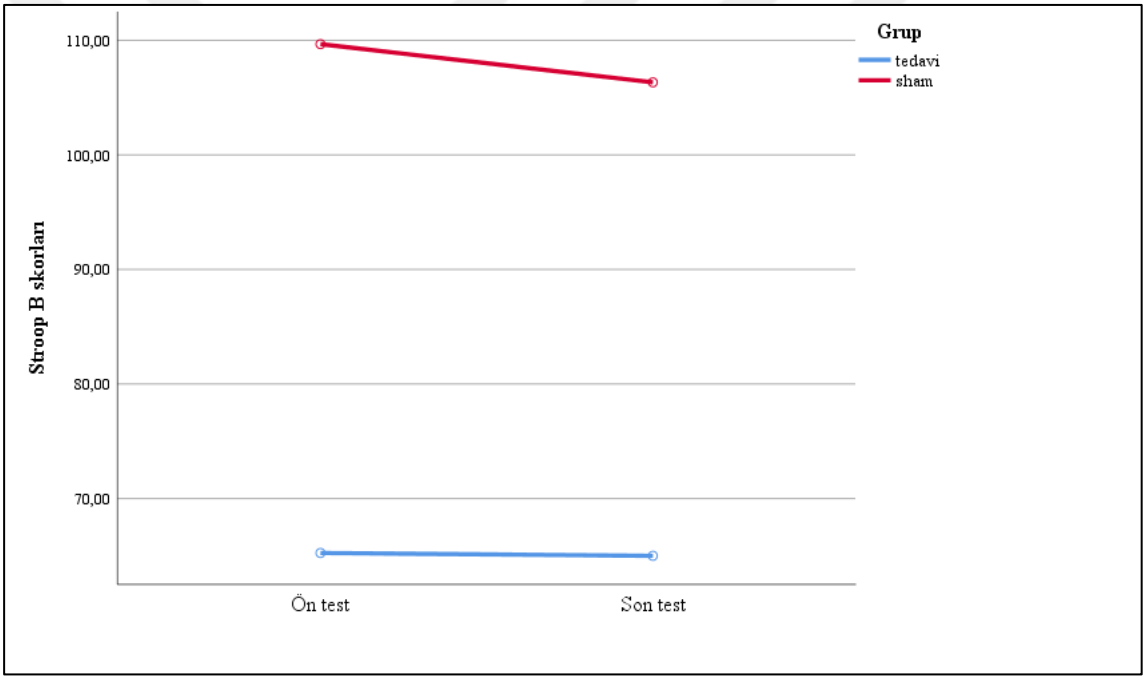
Stroop A testi skorları tedavi grubunda ön test 77,42 ± 21,53 iken son test 65,33 ± 15,1 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 99,5 ± 32,62 iken son test 103,2 ± 39,27 olarak gerçekleşmiştir. Stroop A skorunda tedavi grubunun başlangıç skorları sham grubuna göre düşüktü. Bu sebeple sadece tedavinin etkisini değerlendirmek mümkün görünmemektedir.

Stroop B Skorları

Tablo 7: Stroop B Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	8	65,25 ± 16,56	65 ± 14,26	5,435	0,045*
Sham	3	109,67 ± 58,35	106,33 ± 44,64		
Toplam	11	77,36 ± 36,1	76,27 ± 30,23		
		F=0,148; p=0,710			

p<0,05



Şekil 7: Stroop B Testi Bulguları

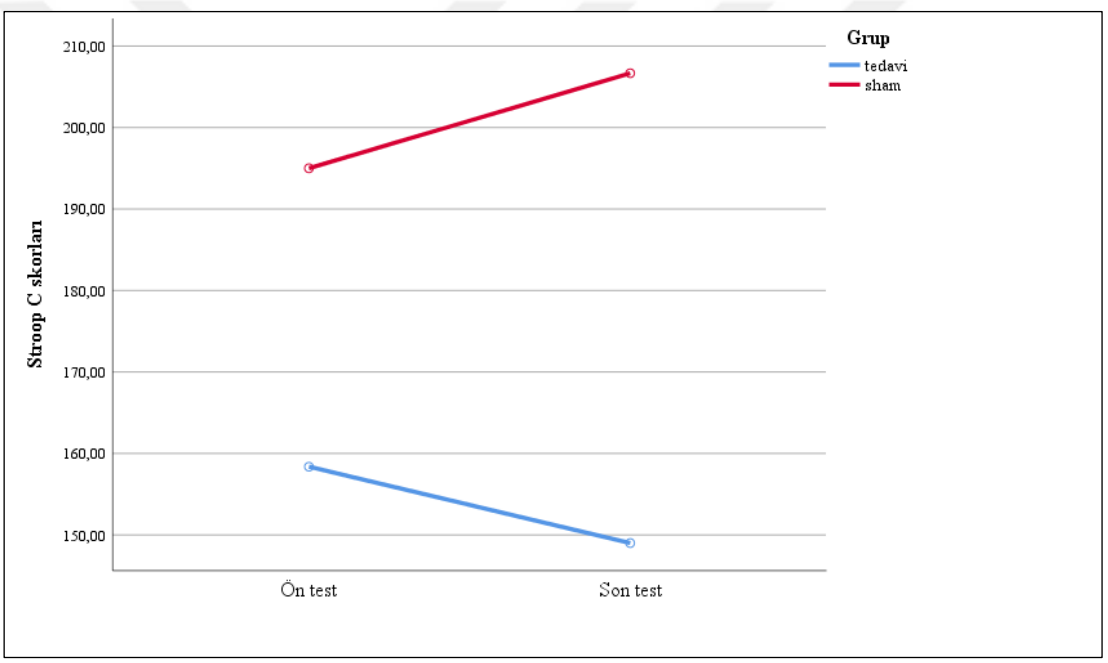
Stroop B testi skorları tedavi grubunda ön test 65,25 ± 16,56 iken son test 65 ± 14,26 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 109,67 ± 58,35iken son test 109,67 ± 58,35olarak gerçekleşmiştir. Stroop B skorunda tedavi grubunda ve sham grubunda ön test ve son test arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Stroop C Skorları

Tablo 8: Stroop C Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	8	158,38 ± 40,35	149 ± 41,49	1,519	0,249
Sham	3	195 ± 91,66	206,67 ± 95,44		
Toplam	11	168,36 ± 55,79	164,73 ± 61,25		
		F=0,052; p=0,824			

p<0,05



Şekil 8: Stroop C Testi Bulguları

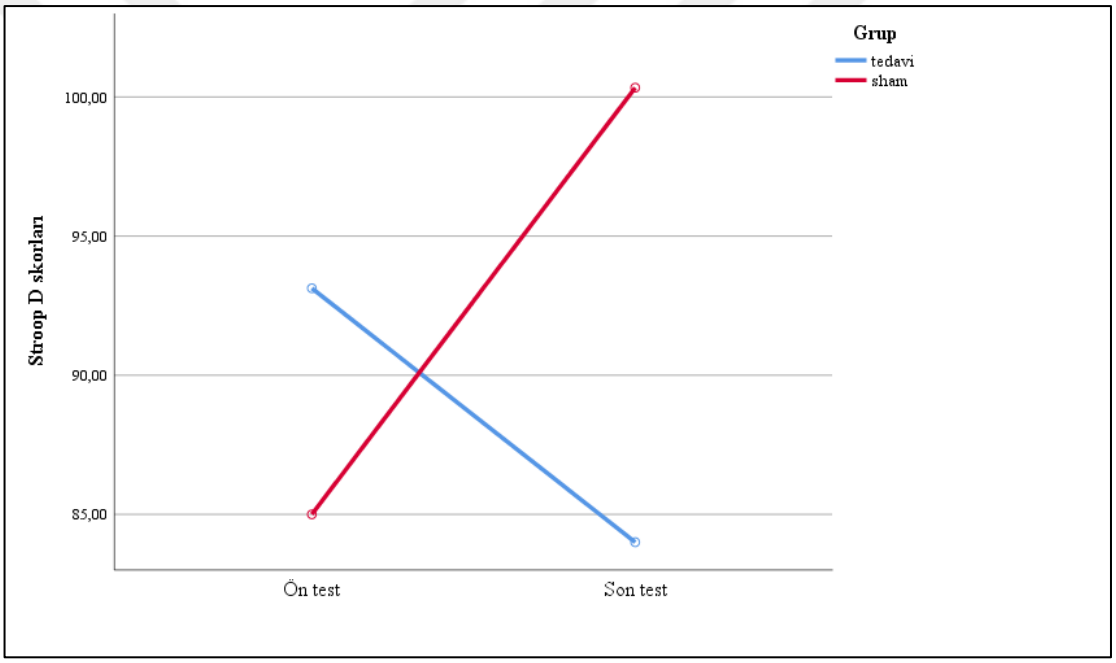
Stroop C testi skorları tedavi grubunda ön test 158,38 ± 40,35 iken son test 149 ± 41,49 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 195 ± 91,66 iken son test 206,67 ± 95,44 olarak gerçekleşmiştir. Stroop C skorunda tedavi grubunda düşüş göstermesine rağmen bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Stroop D Skorları

Tablo 9: Stroop D Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	8	93,13 ± 31,66	84 ± 37,37	0,019	0,894
Sham	3	85 ± 63,41	100,33 ± 75,18		
Toplam	11	90,91 ± 38,99	88,45 ± 46,54		
		F=0,428; p=0,529			

p<0,05



Şekil 9: Stroop D Testi Bulguları

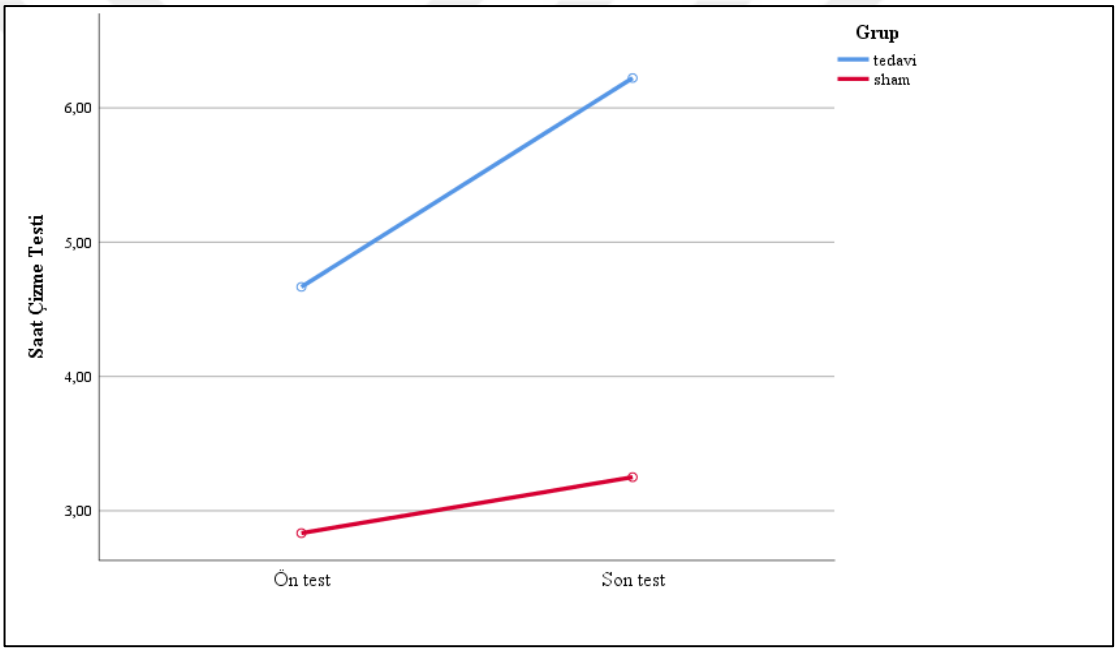
Stroop D testi skorları tedavi grubunda ön test 93,13 ± 31,66 iken son test 84 ± 37,37 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 85 ± 63,41 iken son test 100,33 ± 75,18 olarak gerçekleşmiştir. Stroop D skoru tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşerken sham grubunda yine istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

4.4. Saat Çizme Testi Bulguları

Tablo 10: Saat Çizme Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	8	4,67 ± 2,5	6,22 ± 3,35	6,135	0,023*
Sham	3	2,83 ± 2,17	3,25 ± 2,9		
Toplam	11	3,62 ± 2,44	4,52 ± 3,37		
		F=1,909; p=0,183			

p<0,05



Şekil 10: Saat Çizme Testi Bulguları

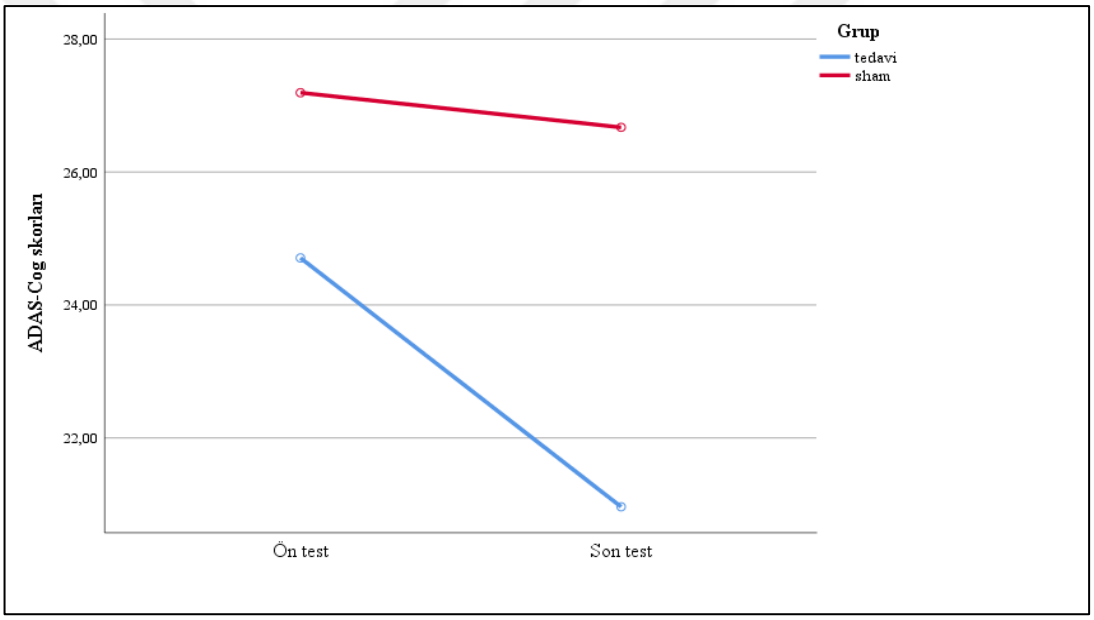
SÇT testi skorları tedavi grubunda ön test 4,67 ± 2,5 iken son test 6,22 ± 3,35 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 2,83 ± 2,17 iken son test 3,25 ± 2,9 olarak gerçekleşmiştir. SÇT skorlarında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür. Ancak tedavi grubunun ön testlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Sham grubunda ise istatistiksel olarak anlamı artış olmadığı saptanmıştır.

4.5. ADAS-COG Testi Bulguları

Tablo 11: ADAS-COG Testi Bulguları

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	24,71 ± 7,54	20,96 ± 8,4	2,237	0,147
Sham	14	27,19 ± 6,36	26,67 ± 7,18		
Toplam	28	25,95 ± 6,96	23,82 ± 8,2		
		F=13,650; p=0,001*			

p<0,05



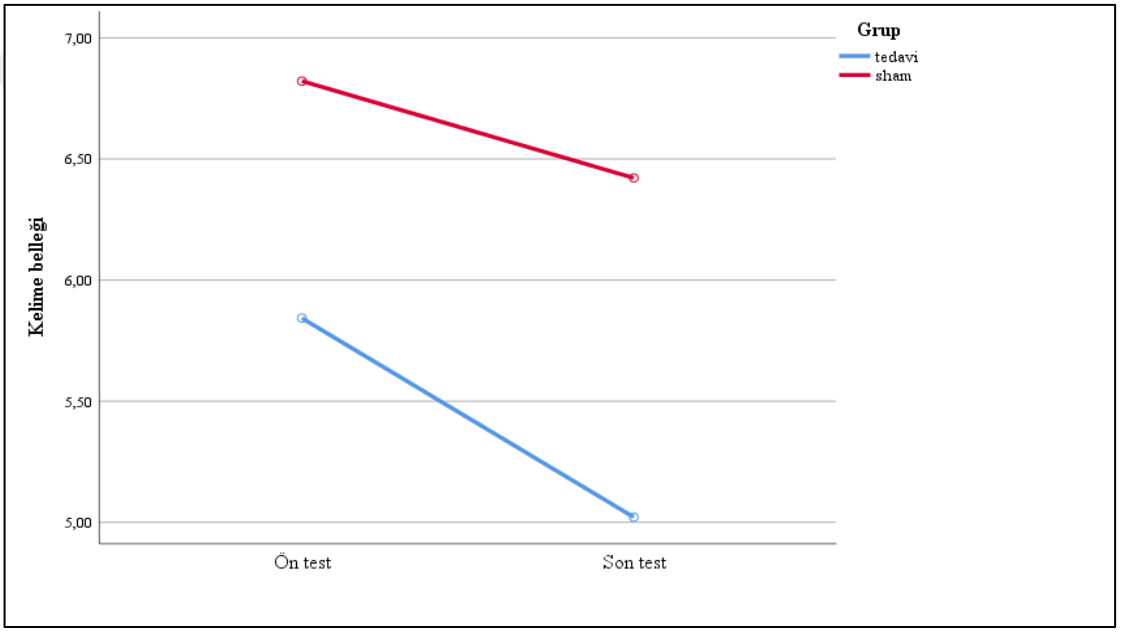
Şekil 11: ADAS-COG Testi Bulguları

ADAS-COG testi skorları tedavi grubunda ön test 24,71 ± 7,54 iken son test 20,96 ± 8,4 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 27,19 ± 6,36 iken son test 26,67 ± 7,18olarak gerçekleşmiştir. Çalışma gruplarının farklı zamanlarda elde edilen ADAS-COG skorları arasında grup*zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=7,790; p=0,010). Buna göre sham grubunda ADAS-Cog skoru değişmezken tedavi grubunda ADAS-cog skoru düşmüştür (Tablo 11, Şekil 11).

Tablo 12: Kelime Belleği Alt Testi

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	5,84 ± 1,35	5,02 ± 1,24	6,867	0,014*
Sham	14	6,82 ± 1,29	6,42 ± 1,44		
Toplam	28	6,33 ± 1,39	5,72 ± 1,5		
		F=7,815; p=0,010*			

p<0,05



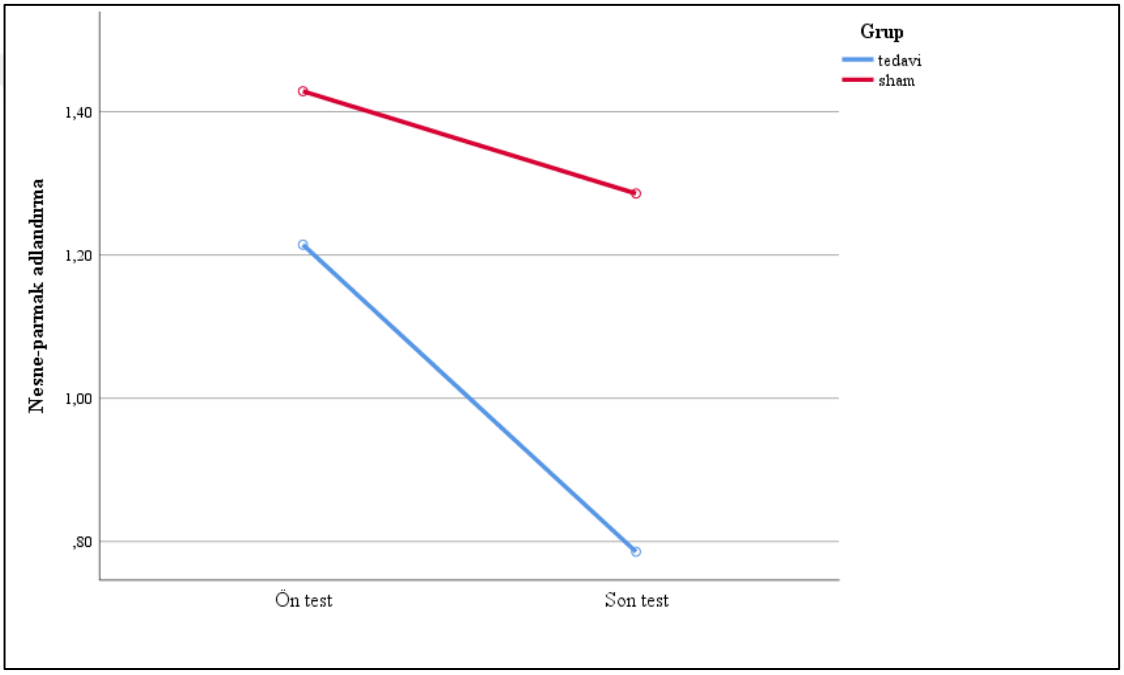
Şekil 12: Kelime Belleği Testi Bulguları

Kelime Belleği testi skorları tedavi grubunda ön test 5,84 ± 1,35 iken son test 5,02 ± 1,24 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 6,82 ± 1,29 iken son test 6,42 ± 1,44 olarak gerçekleşmiştir. Kelime Belleği testi skorunda tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüş olmakla beraber ön test skorlarının da düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Nesne-Parmak Adlandırma Alt Testi

Gruplar	**N**	**Ön test**	**Son test**	**F**	**p**
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	1,21 ± 0,89	0,79 ± 0,8	1,633	0,213
Sham	14	1,43 ± 0,65	1,29 ± 0,73		
Toplam	28	1,32 ± 0,77	1,04 ± 0,79		
		F=11,556; p=0,002*			

p<0,05



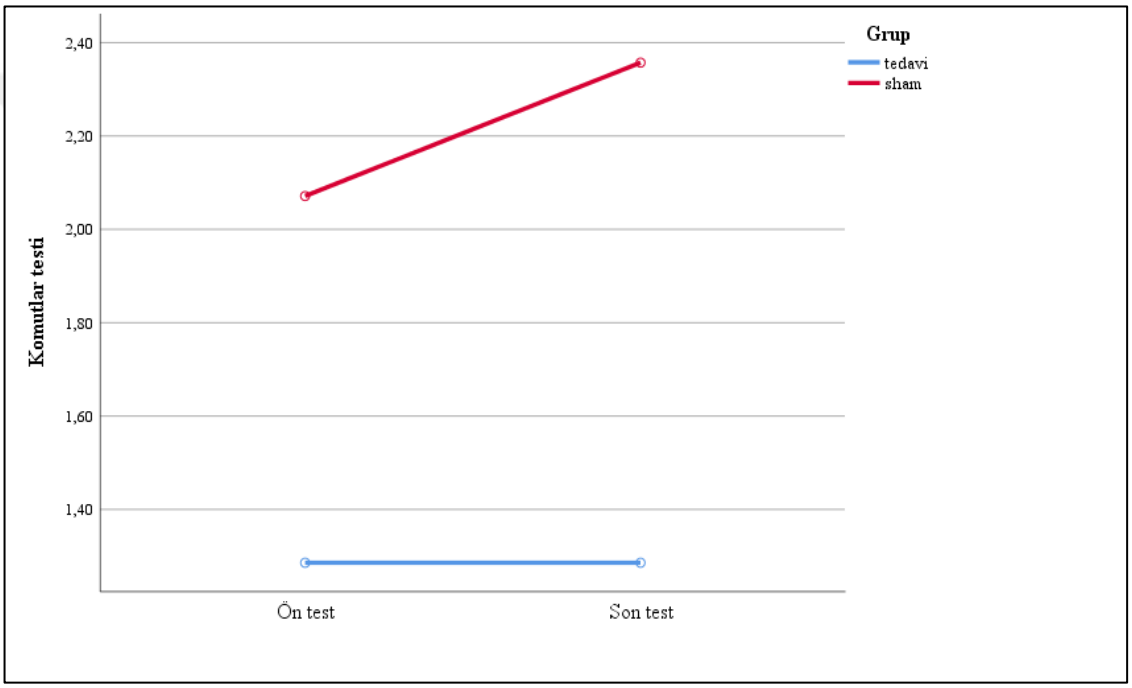
Şekil 13: Nesne-Parmak Adlandırma Testi Bulguları

Nesne-Parmak Adlandırma testi skorları tedavi grubunda ön test 1,21 ± 0,89 iken son test 0,79 ± 0,8 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 1,43 ± 0,65 iken son test 1,29 ± 0,73 olarak gerçekleşmiştir. Nesne-Parmak Adlandırma skorunda tedavi grubundaki düşme istatistiksel olarak anlamlı iken sham gurubundaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tablo 14: Komutlar Alt Testi

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	1,29 ± 1,27	1,29 ± 1,27	5,194	0,031*
Sham	14	2,07 ± 0,83	2,36 ± 1,22		
Toplam	28	1,68 ± 1,12	1,82 ± 1,33		
		F=0,788; p=0,383			

p<0,05



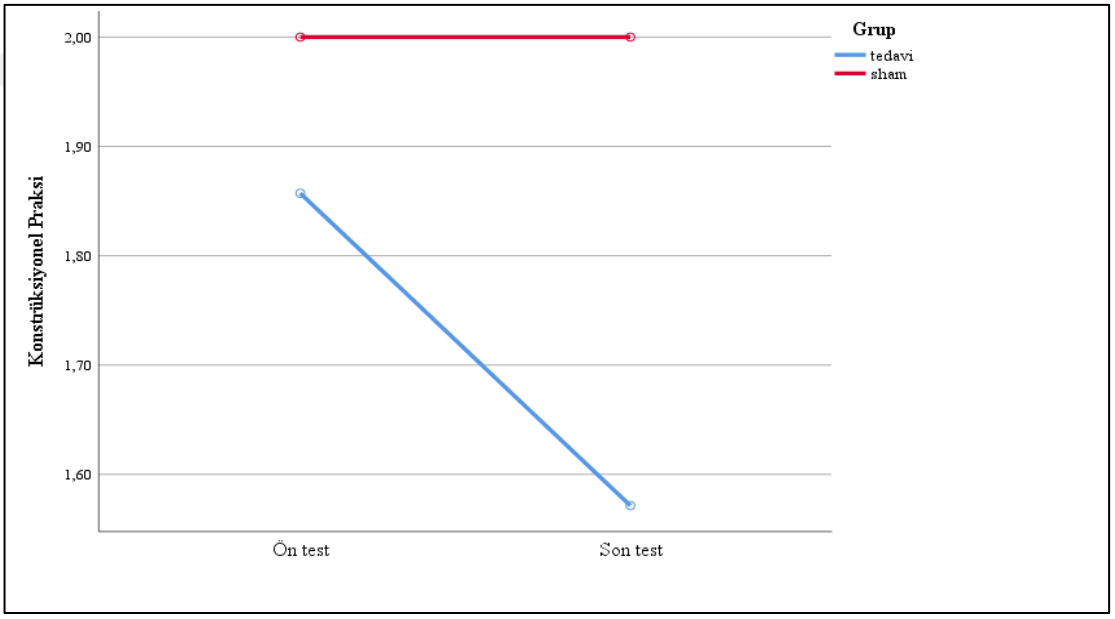
Şekil 14: Komutlar Testi Bulguları

Komutlar testi skorları tedavi grubunda ön test 1,29 ± 1,27 iken son test 1,29 ± 1,27 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 2,07 ± 0,83 iken son test 2,36 ± 1,22 olarak gerçekleşmiştir. Komutlar testi skorlarında tedavi grubunda ön test ile son test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, sham grubunun skorlarının ön test ve son test sırasında da yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 15: Konstrüksiyonel Praksi Alt Testi

Gruplar	**N**	**Ön test**	**Son test**	**F**	**p**
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	1,86 ± 0,95	1,57 ± 1,34	0,515	0,579
Sham	14	2 ± 1,04	2 ± 1,04		
Toplam	28	1,93 ± 0,98	1,79 ± 1,2		
		F=1,368; p=0,253			

p<0,05



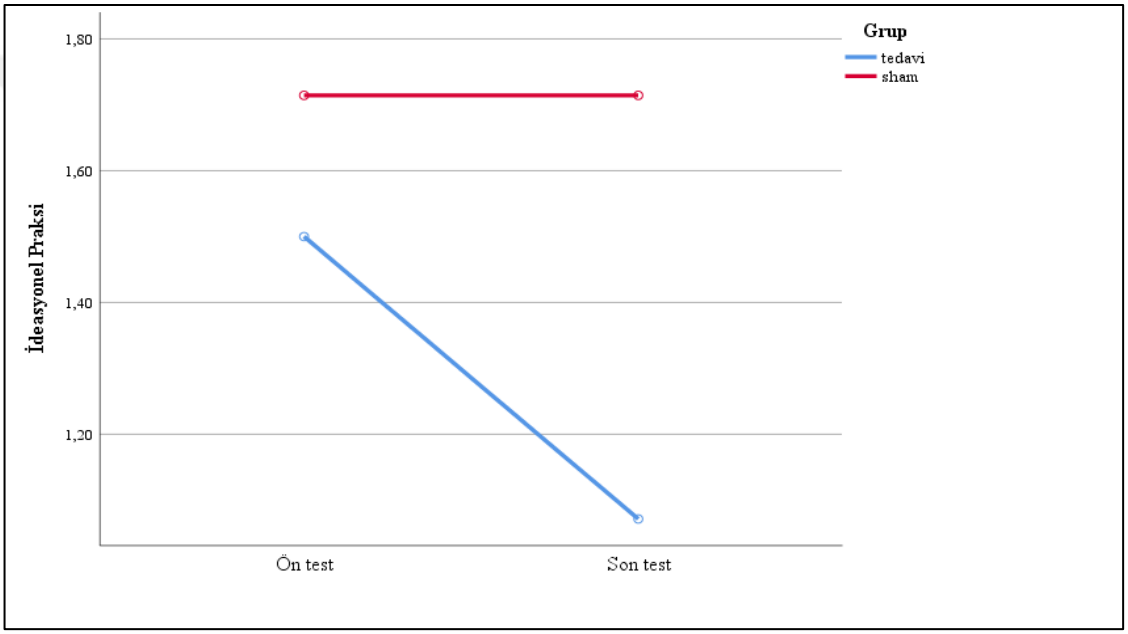
Şekil 15: Konstrüksiyonel Praksi Testi Bulguları

Konstrüksiyonel Praksi skorları tedavi grubunda ön test 1,86 ± 0,95iken son test 1,57 ± 1,34 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ise ön test 2 ± 1,04iken son test 2 ± 1,04 olarak gerçekleşmiştir. Konstrüksiyonel Praksi skorlarında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmamıştır.

Tablo 16: İdeasyonel Praksi Alt Testi

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	1,5 ± 1,4	1,07 ± 1,33	1,228	0,278
Sham	14	1,71 ± 0,61	1,71 ± 0,61		
Toplam	28	1,61 ± 1,07	1,39 ± 1,07		
		F=4,500; p=0,044*			

p<0,05



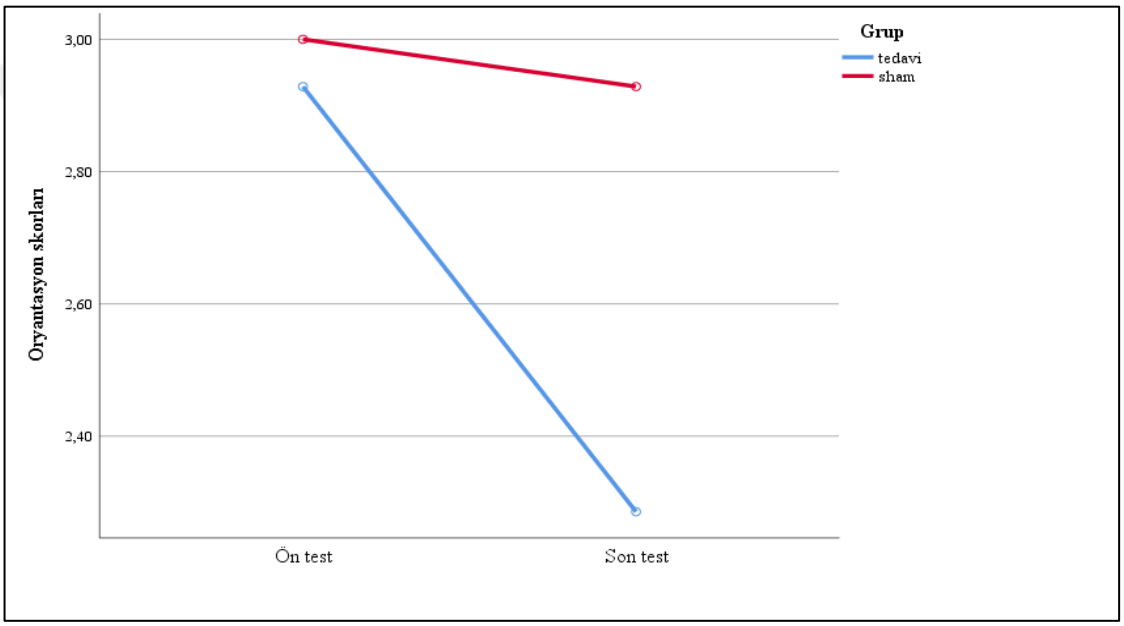
Şekil 16: İdeasyonel Praksi Testi Bulguları

İdeasyonel Praksi skorları tedavi grubunda ön test 1,5 ± 1,4 iken son test 1,07 ± 1,33 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ise ön test 1,71 ± 0,61 iken son test 1,71 ± 0,61 olarak değişmemiştir. Çalışma gruplarının farklı zamanlarda elde edilen ideasyonelpraksi skorları arasında grup*zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=4,500; p=0,044). Buna göre sham grubunda İdeasyonel Praksi skoru değişmezken tedavi grubunda İdeasyonel Praksi skoru düşmüştür (Tablo 16, Şekil 16).

Tablo 17: Oryantasyon Alt Testi

Gruplar	N	Ön test	Son test	F	p
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	2,93 ± 1,44	2,29 ± 1,77	0,376	0,545
Sham	14	3 ± 1,88	2,93 ± 1,54		
Toplam	28	2,96 ± 1,64	2,61 ± 1,66		
		F=2,203; p=0,150			

p<0,05



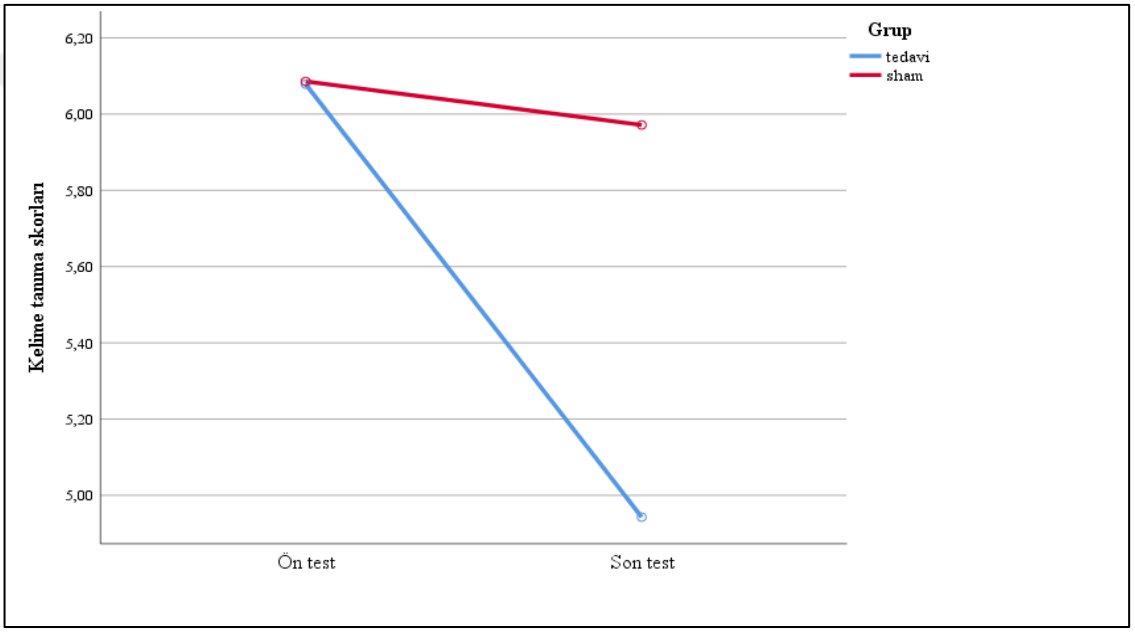
Şekil 17: Oryantasyon Testi Bulguları

Oryantasyon testi skorları tedavi grubunda ön test 2,93 ± 1,44 iken son test 2,29 ± 1,77 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ise ön test 3 ± 1,88 iken son test 2,93 ± 1,54 olarak gerçekleştirmiştir. Oryantasyon testi skorlarında tedavi grubunda ön test ile son test arasında istatistiksel açıdan anlamlı düşüş olmadığı görülmüştür

Tablo 18: Kelime Tanıma Alt Testi

Gruplar	**N**	**Ön test**	**Son test**	**F**	**p**
		$\overline{X} \pm SS$	$\overline{X} \pm SS$		
Tedavi	14	6,08 ± 2,84	4,94 ± 3,11	0,211	0,650
Sham	14	6,09 ± 2,95	5,97 ± 3,4		
Toplam	28	6,08 ± 2,84	5,46 ± 3,24		
		F=4,628; p=0,041*			

p<0,05



Şekil 18: Kelime Tanıma Testi Bulguları

Kelime Tanıma testi skorları tedavi grubunda ön test 6,08 ± 2,84 iken son test 4,94 ± 3,11 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ise ön test 6,09 ± 2,95 iken son test 5,97 ± 3,4 olarak gerçekleşmiştir. Kelime tanıma tedavi grubundaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu; sham grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Demans kognitif ve entelektüel fonksiyonlarda ilerleyici bir bozulmayla karakterize bir klinik sendromdur(105).

Alzheimer hastalığı ise geçen yüzyıldan bu yana bilinen ve demansın en sık sebebi olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır(47).

Alzheimer Hastalığında temel tedavi yaklaşımı asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin kullanımını içeren farmakolojik yöntem olmakla birlikte farmakolojik tedavinin etkinliğindeki sınırlılıklar alternatif tedavi yöntemlerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Tekrarlı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) tedavisinin özellikle dorsolateral prefrontal korteks üzerine uygulandığında olumlu sonuçlarını gösteren bilimsel çalışmalar ışığında rTMS tedavisi farmakolojik tedaviye ilaveten uygulanabilecek noninvaziv bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir

AH için şu anda mevcut olan ilaçlar, bilişsel gerilemeyi yalnızca geçici olarak yavaşlatmakta, ancak uzun vadeli olumlu etkiler getirememektedir. Bu ilerleyici nörodejeneratif hastalık için halihazırda hastalığı modifiye edici bir tedavi bulunmamaktadır(106).

TMS konusunda şu ana kadarki literatür incelendiğinde çok farklı protokollerin Alzheimer hastalığında çalışıldığı, protokollerin birbirine karşı önemli avantajları veya dezavantajlarının olduğu görüldü. Birçok çalışmada TMS uygulanmasında hem düşük örneklem büyüklüğünün hem metodolojik heterojenitenin olduğu görülmüştür. Çalışmamızın odağı olan iTBS protokolünün henüz literatürde yeterince yer bulmadığı görüldü. Protokolümüz Huang ve ark. tarafından yürütülen çalışmada kullandığı stimülasyon protokolüne dayanmaktadır.(7)

Motor kortekste, iTBS'nin kortikal uyarılabilirlik üzerinde yüksek frekans veya düşük frekans TMS protokollerinde görülenden daha büyük ve daha uzun süreli etkilere neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(7)(107).

iTBS'nin etki mekanizmasını araştıran çalışmalar bu önemli etkilerinin sebepleri arasında; kortikal uyarılabilirlikte önemli artış olduğunu, sebebinin öncelikle piramidal hücrelerin engelleyici kontrolünü azalttığını, bunun da artan uyarım çıkışına ve nöroplastik indüklenmeye yol açtığını; uzun süreye yayılan etkilerinin ise LTP gibi nöroplastik süreçlerin önemli bir parçası olan NMDA reseptörlerinin işlevine bağlı olabileceğini; iTBS'nin daha natüralist bir stimülasyon desenine sahip olması vs. gösterilmektedir(10, 108-110).

Bu nedenle, bilişsel açıdan daha spesifik bir beyin bölgesine (yani dorsolateral prefrontal korteks [DLPFC]) iletilen iTBS, kortikal uyarılabilirliği artırma konusundaki üstün yeteneği nedeniyle standart protokollerde görülenden daha etkili bilişsel geliştirme üretebilir.

Biz de çalışmamızla iTBS standart protokolünün etkilerine farklı kognitif işlevleri ölçen psikometrik testlerle yakından bakalım istedik. Bunun için literatürdeki birçok çalışmadan daha fazla sayıda hafif evre Alzheimer demansı hastasıyla (28) randomize, çift kör, sham kontrollü bir çalışma gerçekleştirdik. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda SMMT ve ADAS-Cog gibi hastanın genel bilişsel düzeyini birçok farklı parametreyle ölçen testlerde istatistiksel anlamlı sonuçlar elde ettik. Ek olarak odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızı, yürütücü işlevleri, motor planlama becerisini ve görsel uzamsal becerileri ayrıca inceleyen testlerde de istatistiksel anlamlı düzelmeler olduğu görüldü. Bu değişikliklerin orta ve uzun dönem bilişsel performanstaki etkileri çalışmamız dahilinde incelenmediği için sağlanan bu etkinliğin ne kadar süre bu düzeyde devam edeceği bilinmemektedir. Zaman içerisinde artma veya azalma gösterip göstermeyeceği, bu değişimlerin ne düzeyde olacağı gibi sorular araştırılmaya açık konulardır.

Schrag ve ark. tarafından yürütülmüş bir çalışmada, AH tanısı almış olup tedavi süreci henüz başlatılmayan bir grubun ADAS-Cog testi skorlarının analizi gerçekleştirilmiş ve ADAS-Cog puanında tedavi öncesi ile sonrası arasında en az üç puanlık azalmanın, uygulanan tedavi yönteminin başarılı kabul edilebilmesi yönünde baz bir kriter oluşturabileceği sonucu bulunmuştur(111).

Çalışmamızda ADAS-Cog testi skorları tedavi grubunda ön test 24,71 ± 7,54 iken son test 20,96 ± 8,4 olarak gerçekleşmiştir. Bu açıdan çalışmamızda Schrag ve

arkadaşlarının işaret ettiği en az üç puanlık düzelmenin olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür.

Chou ve ark. tarafından yapılan ve yaklaşık 400 AH tanılı hastayı kapsayan bir meta-analizde rTMS tedavisinin hem hafif bilişsel bozukluk hem de AH tanılı bireylerde kognitif fonksiyonları iyileştirdiği saptanmıştır. Subgrup analizlerinde sol DLPC bölgesine yüksek frekans rTMS veya sağ DLPC bölgesine düşük frekans rTMS tedavisinin kognitif fonksiyonlarda önemli ilerleme sağladığı görülmüştür(13).

Wu ve ark. tarafından yürütülen randomize, çift kör, sham kontrollü çalışmada AH tanılı hasta grubuna 14 günlük süreyle iTBS protokolü sol DLPFC bölgesine uygulandı. AH tanılı dört erkek ve dokuz kadın tedaviye katılmıştı. Tedavi sırasında iki hasta, stimülasyon tamamlandıktan sonra kaybolan ağrılı kafa derisi duyumları bildirdi. Çalışmamızda tedavi grubundan bir hasta kısa süreli ağrı duyumları ifade etti. Bu noktanın tedavinin tolerabilitesine dair önemli ipuçları verdiğini düşünmekteyiz.

Aynı çalışmada tedavi grubunda genel bilişsel düzeyi ölçen MoCA ve SMMT, 2. haftada sırasıyla 2,8 ve 2,3 puan artarken, sham grubunda belirgin bir değişiklik olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda uyumlu olarak tedavi grubunda SMMT skorları ön test ile 20,5 ± 3,78 iken son test ile 22,07 ± 4,43 şeklinde artmıştır. Sham grubunda ise ön test 19,5 ± 3,63 iken son test 18,5 ± 4,13 şeklinde değişmiştir. Tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış olurken sham grubunda anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Yine aynı çalışmada stimülasyon sonrası tedavi grubunda hem serbest hatırlamada hem de tanımada anlamlı gelişim bulundu. Ek olarak bellek, dikkat, yürütme ve dil işlevlerinde de bilişsel gelişim bulunmuş olup; davranışsal ve psikiyatrik belirtiler tedavi ile düzelmiş olduğu görüldü.

Çalışmamızda da uyumlu olarak ADAS-Cog alt testlerinden kelime belleği testi skorları tedavi grubunda ön test 5,84 ± 1,35 iken son test 5,02 ± 1,24 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 6,82 ± 1,29 iken son test 6,42 ± 1,44 olarak gerçekleşmiştir. Kelime Belleği testi skorunda tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu görülmüştür.

Kelime Tanıma testi skorlarında ise tedavi grubunda ön test 6,08 ± 2,84 iken son test 4,94 ± 3,11 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ise ön test 6,09 ± 2,95 iken son test 5,97 ± 3,4 olarak gerçekleşmiştir. Kelime tanıma tedavi grubundaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu; sham grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızına daha spesifik olan Stroop D testi skorları tedavi grubunda ön test 93,13 ± 31,66 iken son test 84 ± 37,37 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 85 ± 63,41 iken son test 100,33 ± 75,18 olarak gerçekleşmiştir. Stroop D skoru tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşerken sham grubunda yine istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu açıdan çalışmamızın uyumlu olduğu görülmüştür(112).

Sıçanlarda yapılan intraserebroventriküler bölgeye enjekte edilen streptozotosin (STZ) kaynaklı AH modelinde, aralıklı teta patlaması stimülasyonunun (iTBS) seçici olarak savunmasız beyin bölgelerinde astrosit ve mikroglia reaktivitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Stanojevic ve ark. tarafından sıçanlarda yapılan bu çalışmada iTBS tedavisi deneysel AH modelinde bilişsel bozukluğu ve reaktif gliozis belirteçlerini geriletti. Bu AH gibi bilişin zarar görmesine neden olan nöroinflamatuar hastalıklar için terapötik bir yaklaşım olarak potansiyelini göstermiş oldu.

iTBS, nöronal ve glial aktiviteyi uyarmak için non-invaziv bir yaklaşımdır ve uzun vadeli güçlenme benzeri plastisiteyi indükleme kabiliyetine sahiptir

Araştırma iTBS'yi STZ kaynaklı nörotoksisite ve AH benzeri değişikliklere karşı etkili bir terapötik aday olarak tanımlamaktadır. İTBS' nin bilişsel işlev bozukluğu üzerindeki yararlı etkileri, nörodejeneratif ve nöroinflamatuar hastalıklarda koruyucu bir rol oynadıkları için mikroglia ve astrositleri hedeflemesinden kaynaklanıyor olabilir(113). Çalışmamızda incelediğimiz parametreler arasında nörogörüntüleme veya biyolojik materyalle çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla iTBS protokolünün nöroinflamatuar belirteçlerde ne gibi değişikliklere sebep olabileceği çalışmamızın konusu olmamakla beraber, bilişsel işlevleri iyileştirdiği sonucu çalışmamızca da ortaya konmuştur.

Xiao ve ark. tarafından yürütülen çalışmada 50-85 yaş arasında olan SMMT puanları 10-27 arasında değişen 20 AH tanılı olan ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği çalışmada iTBS protokolü iki hafta boyunca uygulanmıştır. AH tanılı hastaların tedavileri stimülasyon protokolünden 3 ay önceden tüm hastalar için sadece donepezil alınacak şekilde düzenlenmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde MoCA, SMMT, AVLT(işitsel sözel öğrenme testi) ve BNT(*boston adlandırma testi) skorlarının* stimülasyondan sonra önemli ölçüde düzeldiği görüldü.

Çalışmamızda ADAS-Cog testinin nesne-parmak adlandırma alt testinde skorlar tedavi grubunda ön test 1,21 ± 0,89 iken son test 0,79 ± 0,8 olarak gerçekleşmiştir. Sham grubunda ön test 1,43 ± 0,65 iken son test 1,29 ± 0,73 olarak gerçekleşmiştir. Nesne- Parmak adlandırma skorunda tedavi grubundaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu yönden çalışmamızın da uyumlu olduğu görülmüştür.

Ek olarak, AH tanılı hastaların aile üyeleri ve bakım verenlerine uygulanan ölçeklerde iTBS tedavisinden sonra belirli bir derecede iyileşme buldular.

Özellikle bellek -AVLT, MoCA ve SAT(sözel akıcılık testi)- ve dikkatle ilgili testlerde birden çok bilişsel alanda önemli ölçüde iyileşme görüldü.

Ancak, bu tedavi protokolünün KDS-klinik demans skoru ve yürütücü işlev (Stroop testi ve İz Sürme A/B dahil) üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır(114).

Çalışmamızda da Stroop B skorunda tedavi grubunda ve sham grubunda ön test ve son test arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Stroop A skorunda tedavi grubunun başlangıç skorları sham grubuna göre düşük olması sebebiyle sadece tedavinin etkisini değerlendirmek mümkün görünmemektedir. Stroop C testindeki iyileşmenin ise istatistiksel anlamlılık kazanmadığı görülmüştür. Bu sonuçların yukarıdaki çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür. Bu sonuçların protokolün hedeflendiği yer sebebiyle veya tedavinin bitiminden kısa süre sonra son testleri yapılması nedeniyle performans kaybı yaşanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Gerek genel bilişsel düzeyi ölçen MoCA ve SMMT testlerindeki ilerleme açısından gerekse Stroop test skorlarının istatistiksel anlamsız olması açısından çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür.

Tipik bir TMS tedavi protokolü yaklaşık 40 dakika sürerken, iTBS 3 dakika içinde tamamlanır, bu da iTBS'nin her tedavi seansında birden fazla beyin bölgesinin uyarılmasına izin verdiği anlamına gelir(115).

TBS protokolleri avantajlıdır çünkü stimülasyon nispeten hızlı bir şekilde uygulanabilir(40-190). Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonda (rTMS) olduğu gibi 30 dakikaya kadar sürebilen protokolleri tolere edemeyebilecek olanlarda birkaç dakikalık süresi itibariyle büyük sayıda hasta boyutlarına izin verir(116).

Beynin doğal ateşleme modellerini taklit ederek kortikal uyarılabilirliği daha güçlü bir şekilde değiştirdiği düşünülen teta patlaması stimülasyonu (TBS) gibi TMS'ye yönelik alternatif yaklaşımlar, standart yaklaşımdan daha büyük potansiyele sahip olabilir(117).

Motor kortekste, iTBS' nin kortikal uyarılabilirlik üzerinde standart HF-TMS ile görülenden daha büyük ve daha uzun süreli etkilere neden olduğu gösterilmiştir.

Standart stimülasyon biçimleriyle karşılaştırıldığında, iTBS'nin beynin doğal nöronal ateşleme modellerini daha yakından taklit ettiği ve kortikal uyarılabilirlikte daha güçlü değişiklikler ürettiği ve ardından gelişmiş nöral ateşleme ve senkronizasyon sağladığı gösterilmiştir(7).

İTBS'nin etki mekanizmasını araştıran hayvan araştırmaları, kortikal uyarılabilirliğin bu kalıcı artışının, öncelikle piramidal hücrelerin engelleyici kontrolünü azaltarak elde edildiğini, bunun da artan uyarıcı çıktıya ve beyinde plastik benzeri değişikliklerin indüklenmesine yol açtığını göstermektedir(108).

Bu, motor kortekste iTBS'nin sonraki etkilerinin, uzun vadeli güçlenme (LTP) gibi nöroplastik plastik süreçlerin ayrılmaz bir parçası olan NMDA reseptörlerinin işlevine bağlı olduğunu gösteren insanlarda yapılan araştırmalarla tutarlıdır(109).

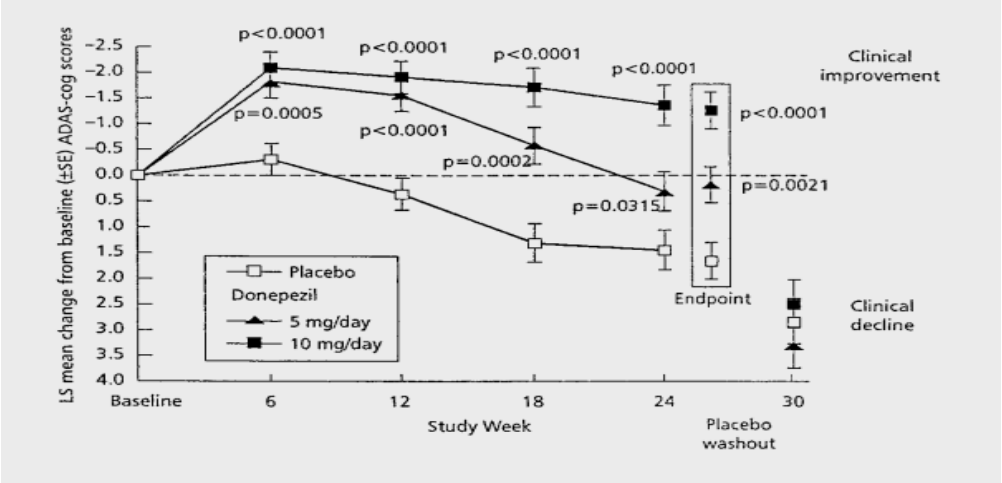
Yüksek frekans TMS ile karşılaştırıldığında iTBS'nin üstün etkilerinin, LTP indüksiyonu ile bağlantılı piramidal nöronal ateşlemenin in vivo modellerine

dayanan iTBS ile sağlanan daha "doğal" stimülasyon modelinden kaynaklandığı düşünülmektedir(10).

Dong ve ark. tarafından yürütülen meta-analizde 148 katılımcıyı içeren beş RKÇ incelemeye dahil edildi. Sham stimülasyonla karşılaştırıldığında, yüksek frekanslı rTMS ile ADAS-Cog skorlarına göre bilişte önemli bir iyileşmeye yol açtı; ancak SMMT skorunda anlamlı değişikliğe yol açmadı. Düşük frekanslı rTMS'yi içeren yalnızca bir deneme ise bilişte, ruh hali ve işlevsel performansta önemli bir gelişme olmadığını bildirdi. Tedavi gruplarında bizim çalışmamızla uyumlu şekilde çok az hafif yan etki gözlendi(118).

Costa ver ark. yürüttüğü çalışmada hafif ve orta şiddette AH'li yaşlı erişkinlerin aktif iTBS'sini (n=5) sahte grupla (n=4) karşılaştıran ve 9 hastayı kapsayan randomize, çift kör bir klinik çalışma yapıldı. Aktif iTBS durumu, sağ ve sol DLPFC ve sağ ve sol PPC' de 21 iTBS seansı almışlardır. Tüm katılımcılar başlangıçta, 3. haftada, 6. haftada, 3. ve 6. ayda değerlendirildi. Tedavinin fonemik sözel akıcılık ve çalışma belleği açısından değerlendirildiği çalışmada başlangıca göre bilişsel değişkenlerin gelişmesi veya bozulmasının, her iki grup için nörostimülasyon prosedürlerinin zamansal yakınlığı ile ilişkili olduğu görülmüş ancak örneklem büyüklüğünün artırılması gerektiği vurgulanmıştır(119).

Burns ve ark. tarafından yürütülen 24 haftalık plasebo kontrollü çift kör çalışmaya 818 hafif ve orta evre Alzheimer hastası dahil edilmiş olup donepezil 5 mg, donepezil 10 mg ve plasebo karşılaştırılmıştır.24. Hafta itibariyle başlangıçtaki ADAS-Cog skorları açısından donepezil ile plasebo arasındaki farklar, 5 ve 10 mg/gün donepezil grupları için sırasıyla 1,5 ve 2,9 puan olmuştur(120).



Şekil 19: Burns ve ark. Tarafından yürütülen çalışmada 24. hafta itibariyle Adas-Cog skorları değişimi (120)

Bizim çalışmamızda ise 10 günlük tedavi sonrası yapılan ADAS-Cog testinden elde edilen değerler tedavi grubuyla sham grup arasında 3,23 puanlık bir fark oluşturmaktadır.

Ritchie ve ark. tarafından yürütülen meta analizde 21 çalışma değerlendirilmiş olup (10 tanesi donepezil, 6 tanesi galantamin ve 5 tanesi rivastigmin monoterapisi) bu monoterapiler ile bizim çalışmamızdaki ADAS-Cog skorlarıyla karşılaştırıldığında her ne kadar çalışmamız uzunlamasına takip içermese de 10 gün süreyle uygulanan iTBS protokolünün kayda değer kognitif gelişim ürettiği görülmüştür(121).

KISITLILIKLAR

-TMS uyarımının yapılacağı alanın doğru belirlenmesi ve bobinin doğru yerleştirilmesi için kullanılan nöronavigasyon cihazının bulunmaması

-Hastalık düzeyinin her hastada farklı seyir etmesinden dolayı, uygulanamayan testlerin bulunması, hastaların eğitim durumunun bazı testlerin uygulanmasına elverişli olmaması

-Çalışma grubunda istatistiksel değerlendirmeye yansıyan heterojenitenin bulunması

6. SONUÇ

Çalışmamız “iTBS protokolü farklı mekanizmalar yoluyla Alzheimer Demansında birçok kognitif fonksiyonu olumlu yönde etkilemektedir.” hipotezini desteklemektedir.

iTBS protokolünün tipik protokollere göre birçok avantajı bulunmaktadır. Literatüre baktığımızda iTBS protokolünün Alzheimer’ da yeterli çalışılmadığını görmekteyiz. Daha geniş örneklemli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç bulunmakla beraber; çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Prince M, Guerchet M, Prina M. The global impact of dementia 2013-2050. 2013.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2011;7:263-9.
3. Duthey B. Background paper 6.11: Alzheimer disease and other dementias. A public health approach to innovation. 2013;6:1-74.
4. Tanrıdağ O. Davranış Nörolojisi (Ciltli): Beyin-Davranış İlişkilerininOrganizasyon Prensipleri, Sendromları ve Hastalıkları. Nobel TıpKitabevleri. 2015;145–204.
5. Baudic S, Dalla Barba G, Thibaudet MC, Smagghe A, Remy P, Traykov L. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. Archives of clinical neuropsychology. 2006;21:15-21.
6. Farzan F, Vernet M, Shafi MM, Rotenberg A, Daskalakis ZJ, Pascual-Leone A. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. Frontiers in neural circuits. 2016;10:73.
7. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 2005;45:201-6.
8. Ma K, Rothwell J, Goetz S. A revised calcium-dependent model of theta-burst transcranial magnetic stimulation. bioRxiv. 2022:2022.04. 15.488478.
9. Suppa A, Huang Y-Z, Funke K, Ridding M, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. Brain stimulation. 2016;9:323-35.

10. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. Journal of Clinical Neurophysiology. 2011;28:67.

11. Wu SW, Shahana N, Huddleston DA, Lewis AN, Gilbert DL. Safety and tolerability of theta-burst transcranial magnetic stimulation in children. Developmental Medicine & Child Neurology. 2012;54:636-9.

12. Kumar S, Zomorrodi R, Ghazala Z, Goodman MS, Blumberger DM, Cheam A, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease. JAMA psychiatry. 2017;74:1266-74.

13. Chou Y-h, That VT, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2020;86:1-10.

14. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? Science. 2017;358:478-82.

15. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. Trends in cognitive sciences. 2005;9:445-53.

16. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association. 2013;9:63-75.

17. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls PublishingCopyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

18. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer disease. 2018.

19. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. 2021;17:327-406.

20. Weller J, Budson AJF. Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment. 2018;7.

21. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. 2020;25:5789.

22. Erden Aki Ö., 1. Major ve hafif nörokognitif bozukluklar: Alzheimer Hastalığı. 2017;8.

23. Birliği APJEK, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5), tanı ölçütleri başvuru elkitabı'ndan, çev. 2013.

24. Ş. CE, Çayköylü A. Alzheimer Demansı: Tanı, Ayırıcı Tanı ve Tedavisi. Turkiye Klinikleri. 2016;Psychiatry-Special Topics. 2016;9:42-7.

25. Taylan H. Alzheimer hastalarına primer bakım veren aile üyelerinin bakım yükünü etkileyen faktörler. 2018:513-31.

26. Apostolova LGJCLLiN. Alzheimer disease. 2016;22:419.

27. Ardıç Ö. Alzheimer ve Alzheimer'lı Hastaların Haberlerde Temsili. 2017;25.

28. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. TıpKitapları. N, editor, 2011.

29. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. Archives of neurology. 2002;59:1737-46.

30. Sheppard O, Coleman MJEP. Alzheimer's disease: etiology, neuropathology and pathogenesis. 2020:1-21.

31. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. 2018;26:347-57.

32. Gürvit Hİ. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. 2010.

33. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's disease. Current biology : CB. 2018;28:645-r9.

34. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. European journal of neurology. 2018;25:59-70.

35. Selekler K. Alzheimer ve Diğer Demanslar, Modern Tıp Seminerleri 26. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003.

36. Ulep MG, Saraon SK, McLea S. Alzheimer Disease. The Journal for Nurse Practitioners. 2018;14:129-35.

37. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2016;388:505-17.

38. Masters C, Bateman R, Blennow K, Rowe C, Sperling R, Cummings JJNRDP. Alzheimer's disease. vol. 1. 2015:15056.

39. on Aging TNI, on Diagnostic RIWG, Braak H, Coleman P, Dickson D, Duyckaerts C, et al. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 1997;18.

40. Oddo S, Caccamo A, Tran L, Lambert MP, Glabe CG, Klein WL, et al. Temporal profile of amyloid-β (Aβ) oligomerization in an in vivo model of Alzheimer disease: a link between Aβ and tau pathology. Journal of Biological Chemistry. 2006;281:1599-604.

41. Işık E. Organik Psikiyatri. Tayf Matbaası. 1999.

42. Işık AT, Tanrıdağ O. Geriatri Pratiğinde Demans Sendromu. Özal Matbaası. 2009.

43. Ikramuddin F, Agre J, Crowe S. Other Neurologic Disorders: Alzheimer's, Parkinson's, and Multiple Sclerosis. In: Mitra R, editor. Principles of Rehabilitation Medicine. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.

44. Monica Moore M, Díaz-Santos M, Vossel K. Alzheimer's Association 2021 Facts and Figures Report.

45. Batum K. Hafif kognitif bozukluğunun Alzheimer hastalığı ve vasküler demans temelinde araştırılması. 2013.

46. DeTure MA, Dickson DWJMn. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. 2019;14:1-18.

47. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik gelişim. 2009;22:36-45.

48. Çalış Ü, Aytemir M. Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. 2019.

49. Hopkins MW, Libon DJJAocn. Neuropsychological functioning of dementia patients with psychosis. 2005;20:771-83.

50. Levy-Lahad E, Bird TDJAoNOJotANA, Society tCN. Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. 1996;40:829-40.

51. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VL, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. Nature Reviews Neuroscience. 2015;16:564-74.

52. Stampfer M. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. Journal of internal medicine. 2006;260:211-23.

53. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. Jama. 2010;304:1787-94.

54. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJJIjoms. Ketogenic diet in Alzheimer’s disease. 2019;20:3892.

55. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Baskı Ankara: Lebib Yalkın Matbaası. 2002.

56. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Annual review of clinical psychology. 2017;13:369-96.

57. Petersen RC. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Neurologic clinics. 2000;18:789-805.

58. Petersen RC. Mild cognitive impairment. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22.

59. Mutluer M. Devinime ilişkin kortikal potansiyellerin hafif bilişsel bozukluk ve orta evre alzheimer hastalığını değerlendirmede nöropsikoljik testler ile korelasyonu. 2009.

60. Özkay ÜD, Öztürk Y, Can Ö. Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;18:35-42.

61. Koca E, Taşkapılıoğlu Ö, Bakar MJAN. Alzheimer hastalığı'nda evrelere göre hastaya bakım veren kişi (ler) nin yükü. 2017;54:82-6.

62. Storandt M. Cognitive deficits in the early stages of Alzheimer's disease. Current Directions in Psychological Science. 2008;17:198-202.

63. Apostolova LG. Alzheimer disease. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22:419.

64. Keleş E, Özalevli Sjikçüsbfd. Alzheimer hastalığı ve tedavi yaklaşımları. 2018;3:39-42.

65. Bayles KA, Tomoeda CK, Cruz RF, Mahendra N. Communication abilities of individuals with late-stage Alzheimer disease. Alzheimer Disease &Associated Disorders. 2000;14:176-81.

66. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MRJS. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. 1982;215:1237-9.

67. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. Handbook of clinical neurology. 2019;167:231-55.

68. Liu Y, Echeverria V, Xu Y. Medicinal Plants for Cardiovascular and Neurodegenerative Aging-Related Diseases: From Bench to Bedside. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:585155.

69. Dhillon S. Aducanumab: first approval. Drugs. 2021;81:1437-43.

70. Shah RS, Lee H-G, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2008;62:199-207.

71. Chronicle EP, Pearson AJ, Matthews CJHTJoH, Pain F. Development and positioning reliability of a TMS coil holder for headache research. 2005;45:37-41.

72. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques. Transcranial magnetic stimulation: Springer; 2014;3-13.

73. Barker AT, Freeston I. Transcranial magnetic stimulation. Scholarpedia. 2007;2:2936.

74. Metin B, Metin SZ. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Transkraniyal Manyetik Uyarım Kullanımı. 2017.

75. Abdullah B, Erdem M, Öznur TJPGY. Transkranial manyetik stimülasyonun psikiyatride tanısal amaçlı kullanımı. 2013;5:378-87.

76. Pell GS, Roth Y, Zangen AJPin. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. 2011;93:59-98.

77. Doksat MK, Aslan S, editors. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. Yeni Symposium; 2006.

78. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen L, 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 IFCN Committee. 2015;126:1071-107.

79. Hallett MJN. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. 2000;406:147-50.

80. Kobayashi M, Pascual-Leone AJTLN. Transcranial magnetic stimulation in neurology. 2003;2:145-56.

81. Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone AJBt. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. 2011;24:54-64.

82. Yöney TH. Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Psikiyatrik Uygulamalar.

83. Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJJNTatNI. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. 2012;15:316-25.

84. Ridding MC, Rothwell JCJNRN. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? 2007;8:559-67.

85. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre AJc. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. 2009;45:1025-34.

86. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone AJArobe. Noninvasive human brain stimulation. 2007;9:527-65.

87. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AVJBs. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. 2013;6:1-13.

88. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, neurophysiology SoTCGJC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. 2009;120:2008-39.

89. Hardy S, Bastick L, O'Neill-Kerr A, Sabesan P, Lankappa S, Palaniyappan LJBA. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. 2016;22:373-9.

90. Psychiatry APAJAJ. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). 2000;157:1-45.

91. Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus TJJon. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. 2003;90:1071-83.

92. Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone AJEbr. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. 2007;176:603-15.

93. Workgroup AsANPM, Fargo KN, Aisen P, Albert M, Au R, Corrada MM, et al. 2014 report on the milestones for the US national plan to address Alzheimer's disease. 2014;10:430-52.

94. Birks JSJCdosr. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. 2006.

95. Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone AJEg. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. 2011;46:611-27.

96. Ferreri F, Rossini PMJRitN. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. 2013;24:431-42.

97. Cantone M, Di Pino G, Capone F, Piombo M, Chiarello D, Cheeran B, et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. 2014;125:1509-32.

98. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer’s disease: a meta-analysis. 2015;48:463-72.

99. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975;12:189-98.

100. Lezak M. Neuropsychological Assessment 3rd Edition New York: Oxford University Press. 1995.

101. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary: American chemical society; 2006.

102. Mainland BJ, Amodeo S, Shulman KI. Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better. International journal of geriatric psychiatry. 2014;29:127-36.

103. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG. Saat Çizme Testinin İki Farklı Puanlama Sisteminin Türkiye Normları ve Geçerlik-Güvenirlik Çalışması. Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi. 2018;24.

104. Mavioglu H, Gedizlioglu M, Akyel S, Aslaner T, Eser E. The validity and reliability of the Turkish versiion of Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) in patients with mild and moderate Alzheimer's disease and normal subjects. International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences. 2006;21:259-65.

105. Kesken S. Alzheimer Hastalığı.

106. Leblhuber F, Geisler S, Ehrlich D, Steiner K, Kurz K, Fuchs D. High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Cognitive Performance Parameters in Patients with Alzheimer's Disease–An Exploratory Pilot Study. Current Alzheimer Research. 2022;19:681-8.

107. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. The Journal of physiology. 2008;586:3871-9.

108. Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition. Journal of Neuroscience. 2011;31:1193-203.

109. Hrabetova S, Serrano P, Blace N, Heong WT, Skifter DA, Jane DE, et al. Distinct NMDA receptor subpopulations contribute to long-term potentiation and long-term depression induction. The Journal of Neuroscience. 2000;20:81.

110. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. Clinical Neurophysiology. 2007;118:1028-32.

111. Schrag A, Schott JM, Initiative AsDN. What is the clinically relevant change on the ADAS-Cog? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2012;83:171-3.

112. Wu X, Ji G-J, Geng Z, Wang L, Yan Y, Wu Y, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Brain Stimulation. 2022;15:35-45.

113. Stanojevic J, Dragic M, Stevanovic I, Ilic T, Stojanovic I, Zeljkovic M, et al. Intermittent theta burst stimulation ameliorates cognitive impairment and hippocampal gliosis in the Streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease. Behavioural Brain Research. 2022;433:113984.

114. Xiao G, Wu Y, Yan Y, Gao L, Geng Z, Qiu B, et al. Optimized Magnetic Stimulation Induced Hypoconnectivity Within the Executive Control Network Yields Cognition Improvements in Alzheimer's Patients. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022;14.

115. Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016;63:43-64.

116. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. Experimental brain research. 2000;133:425-30.

117. Hoy KE, Bailey N, Michael M, Fitzgibbon B, Rogasch NC, Saeki T, et al. Enhancement of working memory and task-related oscillatory activity following intermittent theta burst stimulation in healthy controls. Cerebral cortex. 2016;26:4563-73.

118. Dong X, Yan L, Huang L, Guan X, Dong C, Tao H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2018;13.

119. Costa MV, de Paula JJ, Viana BdM, Burgos ICB, Ávila R, Hansen EdO, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on executive function and neuropsychiatric symptoms in older adults with mild to moderate dementia due to Alzheimer's disease: Preliminary findings of a randomized double-blind clinical trial. Alzheimer's & Dementia. 2021;17:057842.

120. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller H-J, et al. The Effects of Donepezil in Alzheimer's Disease–Results from a Multinational Trial1. Dementia and geriatric cognitive disorders. 1999;10:237-44.

121. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2004;12:358-69.

9. EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

EK 2: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı: **Tarih:**

Çalışma Grubu: a. Hafif Bilişsel Bozukluk

b. Hafif Evre Alzheimer Hastalığı

Cinsiyet: a. Kadın

b. Erkek

Yaşadığı Yer: a. Köy/Kasaba

b. Şehir Merkezi

Yaş:

Eğitim Düzeyi: a. İlkokul Mezunu

b. Ortaokul Mezunu

c. Lise Mezunu

d. Lisans Mezunu

e. Lisansüstü Mezunu

Toplam Eğitim Süresi:

Meslek:

Çalışma Durumu:

Medeni Durum: a. Bekar

b. Evli

c. Dul

d. Boşanmış

e. Ayrı Yaşıyor

Birlikte Yaşadığı Kişiler:

Sigara Kullanımı: ..... Paket/ Yıl

Eşlik Eden Tıbbi Hastalıklar: a.

b.

c.

d.

e.

Geçmişte Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:

Düzenli Kullandığı İlaçlar: a.

b.

c.

d.

e.

Alzheimer Hastalığı Aile Öyküsü:

Var İse Kimde Olduğu: a. Anne

b. Baba

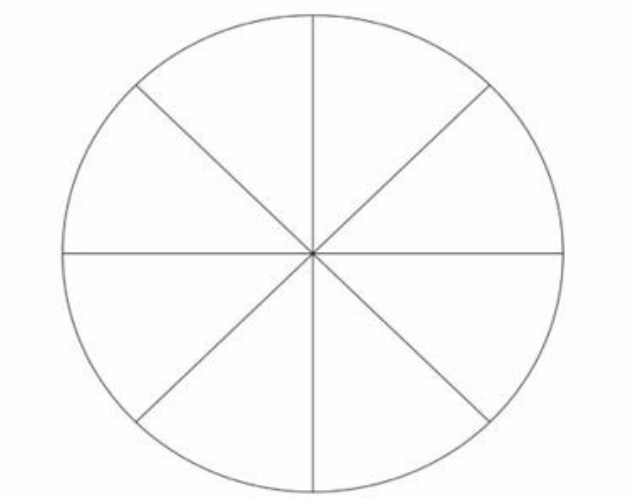
c. Kardeş

d. 2. Derece Akraba

Belirtilerin Başladığı Yaş:

Tanı Aldığı Yaş:

EK 3 : SAAT ÇİZME TESTİ : Manos ve Wu puanlama yöntemi için kullanılabilecek 10 cm çaplı saat şablonu



EK 4. Mini Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State. Examination – MMSE)

Mini Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State. Examination –MMSE)

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
T. Puan:

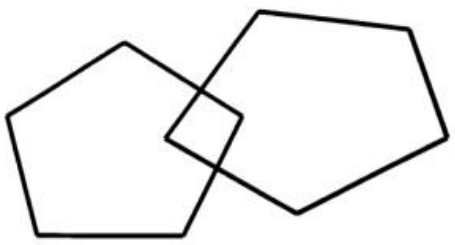
YÖNELİM (Toplam puan 10)
Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )
Hangi aydayız ..... ( )
Bu gün ayın kaçı ..... ( )
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

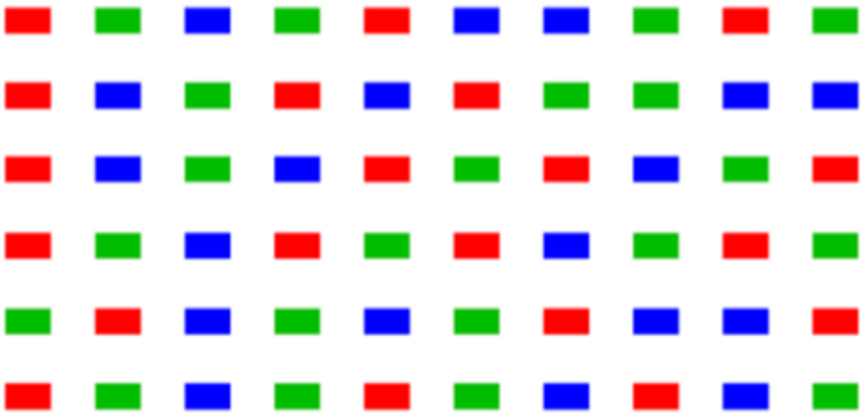
HATIRLAMA (Toplam puan 3)
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )



EK5: Stroop Testi Kartları

Kart-1



Kart-2

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

TÜRKÇEYE UYARLANMIŞ ADAS-COG –UYGULAMA FORMU

(Yönerge rehberliğinde uygulayın)

Ad- Soyad: Tarih:

Yaş: Tanı:

Eğitim süresi: Testi yapan:

Tlf:

1. KELİME BELLEĞİ

LİSTE 1A			**LİSTE 1B**			**LİSTE 1C**		
	(+)	(-)		(+)	(-)		(+)	(-)
Ev	☐	☐	Deri	☐	☐	Demiryolu	☐	☐
Para	☐	☐	Çocuk	☐	☐	Deniz	☐	☐
Demiryolu	☐	☐	Buğday	☐	☐	Bayrak	☐	☐
Çocuk	☐	☐	Kütüphane	☐	☐	Ordu	☐	☐
Ordu	☐	☐	Ev	☐	☐	Buğday	☐	☐
Bayrak	☐	☐	Deniz	☐	☐	Çocuk	☐	☐
Deri	☐	☐	Demiryolu	☐	☐	Para	☐	☐
Kütüphane	☐	☐	Bayrak	☐	☐	Deri	☐	☐
Buğday	☐	☐	Para	☐	☐	Ev	☐	☐
Deniz	☐	☐	Ordu	☐	☐	Kütüphane	☐	☐

Hatırlanamayan Kelime Sayısı:

Hatırlanamayan Kelime Sayısı:

Hatırlanamayan Kelime Sayısı:

Hatırlanamayan kelimelerin ortalamasını skor olarak kaydedin

SKOR:

2. NESNELERİ VE PARMAKLARI ADLANDIRMA

Nesneler	İpuçları	Doğru	Yanlış
Çiçek	Bahçede yetişir	☐	☐
Masa	Üzerinde çalışılır,yemek yenir	☐	☐
Düdük	Üfleyince ses çıkar	☐	☐
Kalem	Yazmak için kullanılır	☐	☐
Çıngırak	Bebek oyuncağı	☐	☐
Maske	Yüzü saklamak için kullanılır	☐	☐
Makas	Kağıt-kumaş kesmek için kullanılır	☐	☐
Tarak	Saç tarama için kullanılır	☐	☐
Cüzdan	İçine para konulur	☐	☐
Mızıka	Müzik aletidir	☐	☐
Derece	Ateş ölçmek için kullanılır	☐	☐
Cımbız	Kaş almak için kullanılır	☐	☐

Parmak Adlandırma

Başparmak	☐	☐
İşaret parmağı	☐	☐
Orta parmak	☐	☐
Yüzük parmak	☐	☐
Serçe parmak	☐	☐

Skor
0= 0-2 yanlış yanıt
1= 3-5 yanlış yanıt
2= 6-8 yanlış yanıt
3= 9-11 yanlış yanıt
4= 12-14 yanlış yanı
5= 15-17 yanlış yanıt

SKOR:

3. KOMUTLAR

	Doğru	Yanlış
1. Yumruk yapın	□	□
2. Önce tavanı sonra yeri gösterin	□	□
(Bir kurşun kalem, saat ve kartı bu sıraya göre hastanın önündeki masaya koyun)		
3. Kalemi önce kartın üst tarafına sonra tekrar yerine koyun	□	□
4. Saati alın, kalemin diğer tarafına koyun sonra kartı ters çevirin	□	□
5. Gözleriniz kapalıyken bir elinizin 2 parmağı ile her iki omuzunuza 2 kez dokunun	□	□

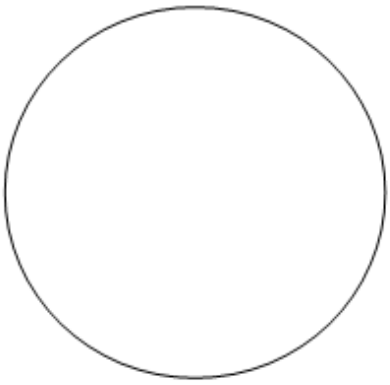
Yanlışları skorlayın **SKOR:**

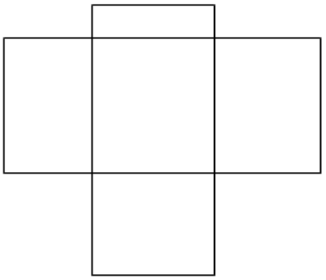
4. KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

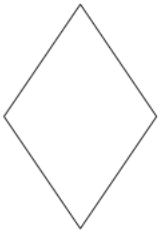
	Doğru	Yanlış
Daire	□	□
Üst üste		
Dikdörtgen	□	□
Eşkenar Dört.	□	□
Küb	□	□

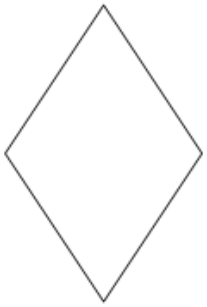
Skor: 0= Hepsi doğru
1= 1 şekil yanlış
2= 2 şekil yanlış
3= 3 şekil yanlış
4= 4 şekil yanlış
5=Hiçbir şekil çizilememiş, sadece karalama yapılmış, şeklin bir parçası çizilmiş ya da şekil yerine kelime yazılmış.

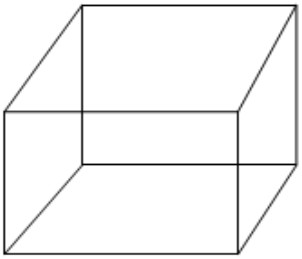
SKOR:











5. İDEASYONEL PRAKSİ

	Doğru	Yanlış
Mektubu katlama	□	□
Zarfın içine koyma	□	□
Zarfın ağzını yapıştırma	□	□
Adresi yazma	□	□
Pulun yapışacağı yeri gösterme	□	□

Yanlışları skorlayın **SKOR:**

6. ORYANTASYON

	Doğru	Yanlış
Ad-soyad	□	□
Gün	□	□
Tarih	□	□
Ay	□	□
Yıl	□	□
Mevsim	□	□
Saat	□	□
Yer	□	□

Yanlışları skorlayın **SKOR:**

7. KELİME TANIMA

	Deneme 3A				Deneme 3B				Deneme 3C		
	Evet	Hayır	Hatır-latma		Evet	Hayır	Hatır-latma		Evet	Hayır	Hatır-latma
Mısır	O	□	□	**Nehir**	□	O	□	Bitki	O	□	□
Çaba	O	□	□	Memur	O	□	□	**Nehir**	□	O	□
Parti	O	□	□	Düşünce	O	□	□	Miktar	O	□	□
Nehir	□	O	□	**Olay**	□	O	□	**Olay**	□	O	□
Ahmak	O	□	□	**Kraliçe**	□	O	□	**Kraliçe**	□	O	□
Dolap	O	□	□	**Pozisyon**	□	O	□	Endüstri	O	□	□
Olay	□	O	□	Kamp	O	□	□	**Pozisyon**	□	O	□
Kraliçe	□	O	□	Kader	O	□	□	Fırsat	O	□	□
Pozisyon	□	O	□	Golf	O	□	□	**Güvercin**	□	O	□
Kalite	O	□	□	**Güvercin**	□	O	□	Beşik	O	□	□
Günbatımı	O	□	□	**İnanç**	□	O	□	Adilik	O	□	□
Güvercin	□	O	□	İzin	O	□	□	Şarkıcı	O	□	□
İnanç	□	O	□	**Şemsiye**	□	O	□	**İnanç**	□	O	□
Şemsiye	□	O	□	**İma**	□	O	□	**Şemsiye**	□	O	□
Kinaye	O	□	□	**Mermi**	□	O	□	Hipotez	O	□	□
Tazı	O	□	□	Kabarcık	O	□	□	**İma**	□	O	□
Deyim	O	□	□	Kavram	O	□	□	**Mermi**	□	O	□
İma	□	O	□	**Vekalet**	□	O	□	**Vekalet**	□	O	□
Mermi	□	O	□	Piyanist	O	□	□	İlmik	O	□	□
Mücevher	O	□	□	**Balık**	□	O	□	Ayırdetme	O	□	□
Vekalet	□	O	□	Cinsiyet	O	□	□	**Balık**	□	O	□
Balık	□	O	□	**Kriter**	□	O	□	Tank	O	□	□
Kriter	□	O	□	Kurşun	O	□	□	**Kriter**	□	O	□
Hile	O	□	□	Zeka	O	□	□	Kararname	O	□	□

Skorlama için daireleri sayın

Deneme 3A Skor: Hatırlatma 3A:

Deneme 3B Skor: Hatırlatma 3B:

Deneme 3C Skor: Hatırlatma 3C:

Üç denemenin ortalamasını skor olarak ve ayrıca toplam hatırlatma sayısını kaydedin

SKOR: **Toplam Hatırlatma:**

8. TEST YÖNERGESİNİ HATIRLAMA

Kelime tanıma testinde (7.test), hastanın işlemleri hatırlama yeteneğini değerlendirir.

Skor: 0= Hiç hatırlatma olmadı

1= Çok hafif- 1 kez hatırlatma gerekti

2= Hafif- 2 kez hatırlatma gerekti

3= Orta- 3 veya 4 kez hatırlatma gerekti

4= Orta derecede şiddetli- 5 veya 6 kez hatırlatma gerekti

5= Şiddetli- 7 veya daha fazla hatırlatma gerekti

SKOR:

9. KONUŞMA DİLİ YETENEĞİ

Skor: 0= Olgunun konuşması tamamen anlaşılır

1= Çok hafif- Anlaşılamayan tek bir örnek vardır

2= Hafif- Konuşmanın %25'inden az bölümü anlaşılmıyor

3= orta- Konuşmanın %25-50'si anlaşılmıyor

4= orta derecede şiddetli- Konuşmanın % 50'sinden fazlası anlaşılmıyor

5= Şiddetli- 1-2 kelime konuşuyor; akıcı fakat boş konuşma; mut

SKOR:

10. SPONTAN KONUŞMADA KELİME BULMA GÜÇLÜĞÜ

Skor: 0= Hiç kelime bulma güçlüğü yok

1= Çok hafif: 1-2 kez kelime bulmakta güçlük çekti ancak klinik olarak anlamlı değil

2= Hafif: Dikkati çeken dolambaçlı konuşma veya kelimenin eşanlamlısını kullanma var

3= Orta: ara ara kompanzasyon olmaksızın kelime kaybı var

4= Orta derecede şiddetli: sık sık kompanzasyon olmaksızın kelime kaybı var

5= Şiddetli: hemen hemen kelime içeriği tam kaybolmuş; 1-2 kelime konuşabiliyor

SKOR:

11. ANLAMA

Skor: 0= Anlama normal

1= Çok hafif: Anlama bozukluğu olduğunu gösterir 1-2 örnek var

2= Hafif: Anlama bozukluğu olduğunu gösterir 3-5 örnek var

3= Orta: Birçok kere tekrarlama gerektiren anlama güçlüğü

4= Orta derecede şiddetli: ara sıra doğru anlayabilir. Örn: sorulara evet-hayır diye yanıt verir.

5= Şiddetli: Konuşma bozuk olmadığı halde nadiren sorulara uygun yanıt verir.

SKOR:

ADAS-COG SKORLAMA

	Skor	
1. Kelime Belleği	☐	Max:10
2. Nesneleri ve Parmakları Adlandırma	☐	Max:5
3. Komutlar	☐	Max:5
4. Konstrüksiyonel Praksi	☐	Max:5
5. İdeasyonel Praksi	☐	Max:5
6. Oryantasyon	☐	Max:8
7. Kelime Tanıma	☐	Max:12
8. Test Yönergesini Hatırlama	☐	Max:5
9. Konuşma Dili Yeteneği	☐	Max:5
10. Spontan Konuşmada Kelime Bulma Güçlüğü	☐	Max:5
11. Anlama	☐	Max:5
TOTAL SKOR	☐	Max:70

EK-7 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı :

"Alzheimer Demansında Teta Burst Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisinin Değerlendirilmesi"

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız.Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada,
Alzheimer hastalığı giderek yaşlanan nüfus ile birlikte her geçen gün daha ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir. 20. Yüzyılın başlarında tanımlanmış bu hastalığın gerek progresyonunu yavaşlatmak gerek etkilerini geri çevirmek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve bazı önemli ilaç tedavileri ortaya çıkmıştır. Ancak şimdiye kadar onaylanmış ilaç tedavilerinin yeterli faydayı sağlamıyor oluşu gözleri noninvaziv beyin stimülasyon teknikleri gibi başka tedavilere çevirmiştir. Biz de çalışmamızda transkraniyal manyetik stimülasyon cihazımızda teta burst stimülasyon protokolü altında hastalığın bilişsel işlevlerine etkisini çok yönlü psikometrik testlerle ölçümlemek istedik.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri A.D.'da takip ve tedavi edilen, DSM-V tanı kriterlerine göre Alzheimer Hastalığı'na Bağlı Nörobilişsel Bozukluk tanısına sahip olmak
2. 55-85 yaş aralığında olmak
3. Dekompanse kardiyak veya metabolik hastalığı olmamak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
5. SMMT (Standardize Minimental Test) skorunun 18-24 arasında olması
6. Anadilinin türkçe olması
7. Nörogörüntülemede diffüz beyin atrofisinin görülmesi
8. Sosyodemografik verilerin tam olması

NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde hastalara Transkraniyal Manyetik Stimülasyon cihazıyla teta burst stimülasyon protokolü 10 gün süreyle toplam 30 seans kadar uygulanacak olup 1800 atım/gün olarak planlanmıştır. Uygulamanın başlangıcında ve bitiminde Standardize Minimental Test, Alzheimer Hastalığı Derecelendirme Ölçeği-Kognitif Alt Ölçek, Stroop Testi, Saat Çizme Testi uygulanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı :

"Alzheimer Demansında Teta Burst Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisinin Değerlendirilmesi"

Araştırma ile ilgili soruları doğru yanıtlamak sizin sorumluluklarınızdır. Uygulanan tetkik şemasına özen gösterme, araştırıcının önerilerine uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırıcı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?
Araştırmada yer alacak hastaların sayısı 30 dur.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?
Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 10 gündür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?
Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar: Alacağınız transkraniyal manyetik stimülasyon protokolü ile literatürde birçok çalışmada gördüğümüz üzere Alzheimer hastalarının muzdarip olduğu birçok bilişsel alanda belirgin iyileşme olası yararlar arasındadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?
Uygulaması sırasında kafa derisinde ağrı, karıncalanma, kısa süreli baş ağrısı, ve çok nadir olarak epileptik nöbet görülebilmektedir.

GEBELİK
Gebeler çalışmaya dahil edilmeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?
Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç veya besin bulunmamaktadır.

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI
İlaç kullanılmayacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?
Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?
Ek tedavi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?
Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

YENİ BULGULAR
Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?
Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 03423606060-76362 numaralı telefondan Doç. Dr. Gülçin Elboğa'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?
Çalışmayı destekleyen kurum ve kuruluş yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?
Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?
Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.
Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?
Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı :

"Alzheimer Demansında Teta Burst Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisinin Değerlendirilmesi"

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı :

"Alzheimer Demansında Teta Burst Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisinin Değerlendirilmesi"

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		