



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**ALZHEİMER HASTALARINDA LATERAL PARİETAL  
KORTEKS TMS UYARIMIN BELLEK İŞLEVLERİ VE BEYİN  
BAĞLANTISALLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

HALİL AZİZ VELİOĞLU

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

Doktora ve tez araştırması sürecinin başından sonuna kadar sabırla çalışmamı takip eden, bana yol gösteren, keyif alarak araştırma yapma olanağı sağlayan, öğrencisi olmakla her daim iftihar ettiğim muhterem hocam ve tez danışmamım Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu' na,

Fonksiyonel manyetik görüntüleme analizlerini öğrenme, hazırlama ve değerlendirme süreçlerinin tümünde bana yardım eden ve önerilerde bulunan değerli hocam Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu' na,

Önerileri ve eleştirileri ile tezin bütünlük kazanmasını sağlayan Tez İzleme Komitesindeki hocalarım Prof. Dr. Bahar Güntekin ve Prof. Dr. Ertuğrul Kılıç' a,

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin çekiminde randevuların ayarlanması ve çekimin yapılmasında büyük emekleri olan Kadir Bozdoğan ile ekibine, manyetik rezonans spektroskopisi görüntülerindeki önerileri için Dr. Gülhan Ertan Akan hocama,

Transkranyal manyetik stimülasyon uygulama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olan kardeşim Güven Toprak' a, nöropsikometrik testlerdeki emekleri için Nur Dinler, Sidrenur Arslan, Emine Merve Yalçın, Ayşe Büşra Bal, Kübra Kurtkaya, Beyza Dağlı, Merve Alökten' e, istatistiksel analizlerdeki önerileri için Miray Budak' a, laboratuvardaki yardımları için Merve Dikmen, Kübra Kadak ve Mevhibe Sarıcaoğlu' na, metindeki gözden geçirmeler için Merve Aktan Süzgün ile şekil ve resim tasarımlarındaki katkıları için Ahmet Yumbul' a,

Kişisel ve akademik gelişimimde çok değerli yerleri olan Ferda Berkman, Yunus Bektay, Emre Şefik Çağlar, Ali Tarık Altunç, Abdüssamed Velioğlu, Taha Özket, Fethi Yiğitler, Eyüp Süzgün, Bengi Ünal, Çağrı Timuçin Ünal ve saygıdeğer hocam Bülent Özeltay' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamı vefakar ve cefakar annem Hatice Veliolu' na ithaf ediyorum.



## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İTHAF</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>RESİMLER LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
4.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihi .....	<b>5</b>
4.2. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi ve Epidemiyolojisi.....	<b>6</b>
4.3. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi.....	<b>7</b>
4.3.1. Alzheimer Hastalığında Genetik.....	<b>8</b>
4.4. Alzheimer Hastalığında Nörofizyolojik Belirtiler .....	<b>8</b>
4.4.1. Bellek .....	<b>9</b>
4.4.1.1. Episodik Bellek.....	<b>11</b>
4.4.1.2. Dil ve Semantik Bilgi.....	<b>13</b>
4.4.1.3. Yürütücü Fonksiyonlar, Çalışma Belleği ve Dikkat.....	<b>14</b>
4.4.1.4. Görsel-Uzamsal Yetenek .....	<b>15</b>
4.5. Alzheimer Hastalığında Farmakolojik Tedavi.....	<b>16</b>
4.6. Alzheimer Hastalığında Tedavi için Yeni Terapötik Stratejiler .....	<b>18</b>
4.7. Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Yeni Bir Yaklaşım: Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS).....	<b>19</b>
4.7.1. TMS Nedir? .....	<b>19</b>
4.7.2. TMS Uygulama Paradigmaları .....	<b>21</b>
4.7.2.1. Tek-Pulse .....	<b>21</b>
4.7.2.2. (Eşleştirilmiş) Çift-Pulse.....	<b>22</b>
4.7.2.3. Tekrarlı TMS (rTMS) .....	<b>22</b>
4.7.2.4. Düşük Frekanslı rTMS (1 Hz) .....	<b>22</b>
4.7.2.5. Sanal Lezyon.....	<b>23</b>

4.7.2.6. Online ve Off-line Protokoller .....	23
4.7.2.7. Kronometrik Protokoller .....	23
4.7.2.8. Üçlü-Pulse Uyarımı .....	23
4.7.2.9. Dörtlü-Pulse Uyarımı.....	24
4.7.3. Alzheimer ve TMS.....	24
4.7.4. Nörogörüntüleme ile Nöromodulasyonun Birlikte Kullanılması .....	30
4.7.5. Alzheimer Hastalığının N-Asetil Aspartat (NAA), Kreatin (Cr) ve Kolin (Cho) Metabolitleri ile İlişkisi.....	31
<b>5. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>34</b>
5.1. Amaç .....	34
5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer .....	34
5.3. Çalışma Süresi .....	34
5.4. Çalışma Katılımcıları .....	34
5.4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	35
5.4.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	35
5.5. Değerlendirme Araçları .....	35
5.5.1. Kognitif Değerlendirme Testleri.....	35
5.5.1.1. Nöropsikometrik Test Bataryası (EK 1) .....	35
5.5.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS).....	40
5.5.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....	42
5.5.3.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi .....	42
5.5.4. TMS Uygulama Protokolü.....	46
5.5.5. İstatistik Analizi.....	48
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
6.1. Hastaların Demografik Verileri ve Demans Seviyeleri .....	49
6.2. Nöropsikometrik Test (NPT) Bulguları .....	51
6.2.1. Genel Grup NPT Bulguları .....	51
6.2.2. Hippokampus Aktivitesinde Artış Görülen Grubun NPT Bulguları.....	52
6.2.3. Hippokampus Aktivitesinde Azalış Görülen Grubun NPT Bulguları .....	54
6.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) Bulguları.....	55
6.3.1. TMS Öncesi-Sonrası Hippokampal Maskedeki Aktivite Değişim Bulguları..	55
6.3.2. Genel Grup fMRG Bulguları .....	58
6.3.3. Hippokampal Aktivitede Artış Olan Gruptaki fMRG Bulguları .....	59
6.3.4. Hippokampal Aktivitede Azalış Olan Gruptaki fMRG Bulguları .....	63

6.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Bulguları.....	65
6.4.1. Genel Grup MRS Bulguları .....	65
6.4.1.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları.....	65
6.4.1.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları .....	65
6.4.2. Hippokampus Aktivitesinde Artış Görülen Grubun MRS Bulguları.....	65
6.4.2.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları.....	65
6.4.2.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları .....	66
6.4.3. Hippokampus Aktivitesinde Azalış Görülen Grubun MRS Bulguları .....	66
6.4.3.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları.....	66
6.4.3.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları .....	67
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>68</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>78</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>100</b>
<b>11. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>127</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>130</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- AChEI: Asetilkolinesteraz İnhibitörü  
ADAD: Otozomal Dominant Alzheimer Hastalığı  
ADAS-COG: Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği - Kognitif Alt Ölçeği  
ADCS-ADL: Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışması - Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği  
ADL: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği  
AH: Alzheimer Hastalığı  
ApoE: Apolipoprotein E  
APP: Amiloid Prekürsor Protein  
A $\beta$ : Amiloid Beta  
BA: Brodmann Alanları  
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör  
BOLD: Kan Oksijen Düzeyine Bağımlı  
CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği  
CERAD: Alzheimer Hastalığı için Kayıt Oluşturma Konsorsiyumu  
CGIC: Değişimin Klinik Global İzlenimi  
ChEI: Kolinesteraz İnhibitörleri  
Cho: Kolin  
Cr: Kreatin  
CVLT: Kaliforniya Kelime Öğrenme Testi  
DLPFC: Dorso Lateral Prefrontal Korteks  
DMN: İstirahat Durumu Aktivitesi  
EEG: Elektroensefalografi  
EMG: Elektromiyografi  
FDA: Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi  
fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme  
GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği  
HMG-CoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A  
IADL: Günlük Yaşam Değerlendirmesi-Lawton Enstrümantal Aktiviteleri  
ICA: Bağımsız Bileşen Analizi

IFG: İnferior Frontal Girus  
IPS: İntra Parietal Sulkus  
ITG: İnferior Temporal Girus  
LLPC: Sol Lateral Parietal Korteks  
LOAD: Sporadik ya da Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı  
LPC: Lateral Parietal Korteks  
MCI: Hafif Kognitif Bozukluk  
MEPs: Motor Uyarılmış Potansiyeller  
MMT: Mini Mental Durum Testi  
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi  
NAA: N-Asetil Aspartat  
NINCDS-ADRDA: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme  
Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği  
NMDA: N-Metil-D-Aspartat  
NPI: Nöropsikiyatrik Envanter  
NPT: Nöropsikometrik Test  
PCA: Posterior Kortikal Atrofi  
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi  
PPC: Posterior Parietal Korteks  
PSAC: Parietal Somato Sensoryal Asosiyasyon Korteksi  
rTMS: Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon  
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi  
SC-BADA: Afazi Bozuklukları İçin Cümle Kavrama Testi  
STM: Superior Temporal Girus  
TBS: Teta Patlamalı Stimülasyon  
tDCS: Transkranyal Doğru Akım Stimülasyon  
TMS: Transkranyal Manyetik Stimülasyon



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 4.1. (A) Bielschowsky boyaması ile Alzheimer hastalığının iki belirgin özelliği;  $\beta$ -amiloid plaklarını ok başları, nörofibriler yumakları ise oklar göstermektedir. (B) Oklar tau yumakları, ok başları ise  $\beta$ -amiloidi çifte sarmal filament etiketleme yöntemiyle işaretlenmiştir..... 6
- Şekil 5.1. Bir denekte sol hippocampüste tek voksel spektroskopi görüntüsü ve değerleri..... 41
- Şekil 5.2. Bir denekte dinlenme durumu aktivitesi ICA bileşeninin zaman serisi (sol alt), frekans içerği (sağ alt) ve mekansal dağılımı (sol üst) gösterimi..... 44
- Şekil 5.3. Çekirdek bazlı analiz için sol anterior hippocampüse konulan maskenin örnek bir T1 beyin görüntüsünde gösterimi..... 45
- Şekil 5.4. TMS uygulaması yapılacak korteks bölgesinin koordinatının tespiti..... 46
- Şekil 6.1. s05 nolu subjektin aktivite değerleri sırasıyla 9,07 ve 12,35. Maske aktivitesi artmış..... 57
- Şekil 6.2. s06 nolu subjektin aktivite değerleri sırasıyla 15,21 ve 9,57. Maske aktivitesi azalmış..... 57
- Şekil 6.3. 15 kişilik genel grup fMRG analizinde p anlamlılık derecesine ulaşan bir aktivite bulunamamıştır. Şekilde sol hemisfer orta temporal girusta  $p<0,07$ 'lik bir aktivite gösterilmektedir..... 58
- Şekil 6.4. Sol hemisfer singulat girus posteriorunda aktivitede artış görüldü:  $p<0,045$ ..... 59
- Şekil 6.5. Sol hemisfer supramarjinal girus anterior ayrımında aktivitede artış görüldü:  $p<0,04$ ..... 60
- Şekil 6.6. Sol hemisfer parahippokampal girus anterior ayrımında aktivitede artış

görüldü: $p<0,003$ .....	61
Şekil 6.7. Sağ hemisfer kaudatta aktivitede azalış görüldü: $p<0,025$ .....	62
Şekil 6.8. Sağ hemisfer subkallosal kortekste aktivitede artış görüldü: $p<0,03$ .....	63
Şekil 6.9. Sağ hemisfer oksipital fusiform girus ile lingual girusta aktivitede azalış görüldü: $p<0,05$ .....	64



## TABLolar LİSTESİ

## Sayfa No

Tablo 6.1. Hastaların demografik verileri.....	49
Tablo 6.2. Hastaların hippocampal aktivite artış-azalış durumuna göre demografik veri, ilaç, CDR, MMT ve TMS uygulama lokalizasyonunun sıralanması.....	50
Tablo 6.3. Genel grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması.....	51
Tablo 6.4. Hippokampüste aktivite artışı olan grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması.....	52
Tablo 6.5. Hippokampüste aktivite azalışı olan grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması.....	54
Tablo 6.6. TMS öncesi ve sonrası hippocampal maskedeki aktivite değişim bulguları.....	56
Tablo 6.7. Genel gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları.....	65
Tablo 6.8. Genel gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları.....	65
Tablo 6.9. Hippokampus aktivitesinde artış olan gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları.....	66
Tablo 6.10. Hippokampus aktivitesinde artış olan gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları.....	66
Tablo 6.11. Hippokampus aktivitesinde azalış olan gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları.....	66
Tablo 6.12. Hippokampus aktivitesinde azalış olan gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları.....	67

## RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 5.1. TMS uygulama süreci ve ses dalgası aparatlarının yüze yerleştirilmesi.... 47



## 1. ÖZET

### ALZHEİMER HASTALARINDA LATERAL PARIETAL KORTEKS TMS UYARIMIN BELLEK İŞLEVLERİ VE BEYİN BAĞLANTISALLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Alzheimer hastalığı (AH) tedavisinde kullanılan farmakolojik yaklaşımların etkin bir çözüm sunamaması tedavi için transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi invazif olmayan beyin uyarım yöntemlerinin hastalarda denenmesine yol açmıştır. Tez çalışmamızda, lateral parietal korteksin hippokampusla kurduğu fonksiyonel bağlantısallıktan hareketle, episodik belleği güçlendirmek amacıyla, 20 Hz' lik uyarıcı protokolle 17 Alzheimer hastasına iki hafta boyunca TMS tedavisi uygulandı. TMS lokalizasyon koordinatı belirlenirken hippokampüse bir maske konup tohum tabanlı analiz yapılarak hippokampüsün kortekste hangi bölgeyle yüksek bağlantısallık kurduğu belirlendi. Değerlendirme için tedaviden önce ve tedaviden iki hafta sonra hastalardan dinlenim durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüsü (fMRG), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve nöropsikometrik test (NPT) verileri alındı. fMRG analizleri sonucunda genel grup dışında hippokampal maskede aktivite artışı olan ve olmayan iki grupta da analizler gerçekleştirildi. Genel grupta fMRG ile MRS verilerinde anlamlı bir sonuç bulunmazken, NPT verilerinde saat çizim testi ( $p<0,05$ ) anlamlı çıkmıştır. Hippokampal aktivite artışı olan grupta MRS verilerinde anlamlı bir sonuç çıkmazken, fMRG' de sol posterior singulat girus, anterior supramarjinal girus ve anterior parahippokampal girusta aktivite artışı görüldü ( $p<0.05$ ). NPT verilerinde ise Oryantasyon, Mental Kontrol III Yanlış, Sözel Akıcılık Hayvan ve Sözel Akıcılık KAS skorlarında anlamlı artış bulundu. Hippokampal aktivite azalışı olan grupta, fMRG verilerinde subkallosal kortekste anlamlı artış, NPT verilerinde ise Sözel Akıcılık Meyve İsim ve SBST AB skorlarında ve MRS Cho/Cr oranında TMS sonrası düşüş görülmüştür. Çalışmanın sonucunda bellek fonksiyonlarında kayda değer bir iyileşme görülmezken, yürütücü işlevlerde iyileşme gözlenmiştir. Daha iyi bir değerlendirme için lateral parietal korteksin hedeflendiği daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, episodik bellek, hippokampus, lateral parietal korteks, transkranyal manyetik stimülasyon**

## **2. ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF LATERAL PARIETAL CORTEX TMS STIMULATION ON MEMORY FUNCTIONS AND BRAIN CONNECTION IN ALZHEIMER PATIENTS**

The inability to provide an effective solution to the pharmacological approaches used in the treatment of Alzheimer' s disease (AD) has led to the testing of noninvasive brain stimulation methods, such as transcranial magnetic stimulation (TMS), for the treatment of patients. In our study, TMS treatment was applied to 17 patients with AD for 20 weeks with a 20 Hz stimulating protocol in order to strengthen the episodic memory, based on the functional connectivity with the lateral parietal cortex with the hippocampus. When determining the TMS localization coordinate, a mask was placed on the hippocampus and a seed-based analysis was performed to determine which region had the highest correlation with the cortex in the hippocampus. Functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS) and neuropsychometric test (NPT) data were obtained from the patients before and two weeks after the treatment. As a result of fMRI analysis, analyzes were performed with two groups with and without activity increase in hippocampal mask. While there was no significant result in fMRI and MRS data in the general group, but clock drawing test ( $p < 0.05$ ) was significant in NPT data. In the group with increased hippocampal activity, there was no significant result in MRS data, however, fMRI showed increased activity in the left posterior cingulate gyrus, anterior supramarginal gyrus and anterior parahippocampal gyrus ( $p < 0.05$ ). NPT data showed a significant increase in Orientation, Mental Control III False, Verbal Fluency Animal and Verbal Fluency KAS scores. In the group with decreased hippocampal activity, fMRI data showed a significant increase in subcallosal cortex, and in NPT data Verbal Fluency Fruit Name and SBST AB scores and MRS Cho/Cr ratio decreased after TMS. As a result of the study, there was no significant improvement in memory functions, but improvement of executive functions was observed. Further research is needed to achieve a better evaluation of the lateral parietal cortex.

**Keywords: Alzheimer' s disease, episodic memory, hippocampus, lateral parietal cortex, transcranial magnetic stimulation**

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH) bilişsel fonksiyonların kaybıyla karakterize, progresif özellik gösteren en yaygın demans tipidir. AH' nin en sık görülen belirtileri arasında bellek, oryantasyon ve yürütücü işlev bozuklukları yer alırken, afazi, agnozi, apraksi gibi bulgular da hastalığa eşlik edebilir. Moleküler düzeyde ise bu hastalıkta amiloid beta ve tau proteinlerinin birikimi ile sinaptik disfonksiyondan kaynaklanan bozukluklar gözlenir (1). Progresyonun devamında ölümlerle sonuçlanan AH' nin günümüzde küratif tedavisi yoktur. Hastalığın seyrini yavaşlatmak ve kognitif yıkımı durdurmak amacıyla farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Ancak AH' de kullanılan ilaçların etkin bir çözüm sunamaması tedavi için başka seçeneklerin araştırılmasına yol açmıştır.

Kafatası üzerinden bir beyin uyarım yöntemi olan transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ilk olarak depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanan, daha sonra da neredeyse tüm nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde denenilen bir noninvazif yöntemdir. TMS' nin oldukça kolay uygulanabilir olması, bilinen bir yan etkisinin bulunmaması ve TMS tedavisi sonucu hem davranışsal hem de kognitif açıdan faydalı sonuçlar alınması bu yöntemin yaygın şekilde kullanılmasına neden olmuştur. Alzheimer hastalarının terapisinde de kullanılan bu manyetik uyarımda, uygulama lokalizasyonu olarak sıklıkla dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) tercih edilmektedir. Sağlıklı kontrollerde ve hastalarda bu alana yapılan eksite edici uyarımlar sonucu özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve davranışsal fonksiyonlarda ilerlemeler ve düzelmeler tespit edilmişse de, bellek fonksiyonlarında benzer seviyelerde ilerleme kaydedilememiştir. Bu da Alzheimer hastalarında en başat semptom olan hafıza kayıplarına yönelik tedavide TMS ile DLPFC' nin uyarımının etkisiz kaldığını göstermektedir.

Sol hipokampus özellikle episodik bellekten sorumlu bir alandır ve Alzheimer hastalarında sıklıkla atrofiye uğrayarak hafıza bozukluklarının ana sebebinin oluşturur. TMS' nin kafatasından ancak 1.5-2 cm aşağısına etki etmesi nedeniyle hipokampus bu cihazla direkt olarak uyarılamamaktadır. DLPFC' ye uygulanan manyetik alanın bellek fonksiyonlarında etkisiz kalmasının muhtemel ana nedenlerinden biri de budur.

Bu sorunu aşmak için sağlıklı gönüllülerde sol hipokampusla yüksek fonksiyonel bağlantısallık kuran sol lateral parietal korteks TMS ile uyarılmıştır. Uyarımın sonrasında bellek test skorlarında ve hipokampusün analiz edildiği fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinde aktivite artışı saptanmıştır (2).

Tez çalışmamızda, bellek fonksiyonlarında dramatik düşüşler yaşayan Alzheimer hastalarında, hafıza kayıplarını ve hipokampal atrofiyi yavaşlatmak ve bellek işlevlerinde geri kazanımlar sağlamak adına sol lateral parietal korteksin uyarılması hedeflendi. Bu amaçla 17 Alzheimer hastasının sol lateral parietal korteksine sol hipokampal alanı uyarma amacıyla 10 gün 20 Hz eksite edici manyetik alan tedavisi uygulandı.

Çalışmada bellek fonksiyon değişiminin klinik değerlendirme ölçütü olarak nöropsikometrik test bataryası (NPT), bağlantısallık ile beyindeki aktivite artışını değerlendirmek üzere fonksiyonel manyetik rezonans görüntüsü (fMRG), sol hipokampal alandaki metabolitlerin seviyelerindeki değişimi ve bu değişim üzerinden olası nörogenez sürecini belirlemek için ise manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) görüntüleri kullanıldı.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihi

Alzheimer Hastalığı (AH), normal yaşlanma süreci dışında, hafıza ve düşünme becerilerini yavaş yavaş yok eden, bireyin eninde sonunda en basit işlevleri gerçekleştirmesini geri döndürülemez bir şekilde engelleyen, kognitif, davranışsal ve fonksiyonel bozukluklarla seyreden ilerleyici bir beyin hastalığıdır. AH demansın en yaygın şeklidir ve yaşlı bireylerde kognitif bozuklukların yaklaşık %70' ini oluşturur (3).

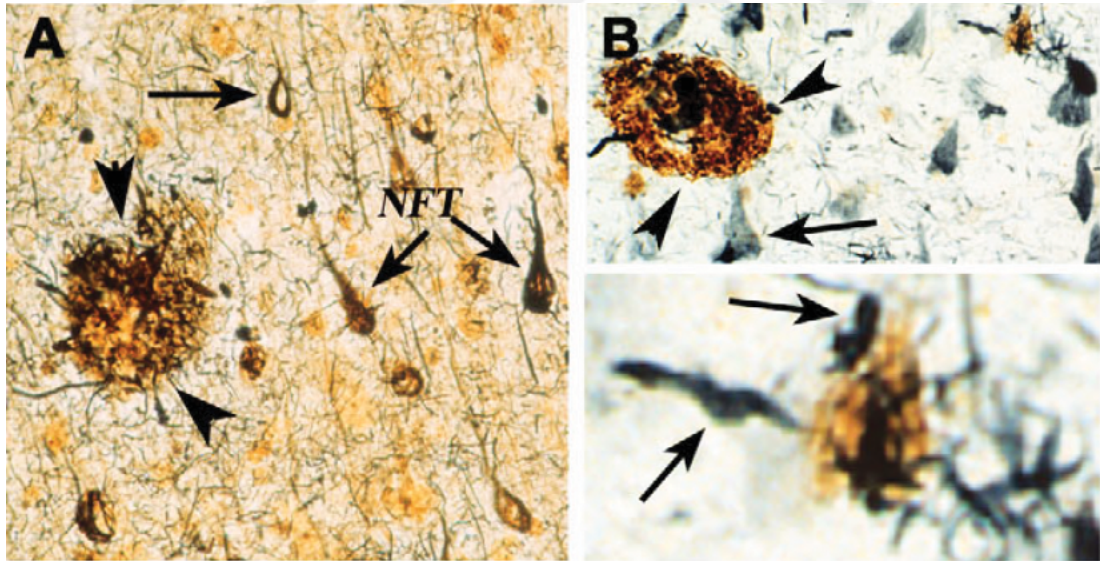
Alzheimer Hastalığı ilk kez, daha sonra ismiyle anılacak olan Alman psikiyatrist ve nöropatolojist Dr. Alois Alzheimer' ın 20. yüzyılın başlarındaki teşhisiyle ortaya kondu. Dr. Alois 1901 yılında psikiyatrik ve kognitif semptomları olan 51 yaşındaki Auguste Deter isimli kadın hastada bazı farklı özellikler gözlemlemişti (4). Başlangıç semptomu olarak kocasına yoğun kıskançlık gösteren Auguste' de, ilerleyici bellek kaybı, mekan algısının zayıflaması ile evinde odaları karıştırma, eşyaları yanlış yere koyma ya da saklama, birilerinin onu öldüreceği paranoyası gibi değişik davranışlar gözlenmişti. Bunun yanında Auguste, kafa karışıklığı, zaman gerçekliği kaybı, hezeyanlar, agresif davranışlar ve bazen de işitsel halüsinasyonlardan muzdaripti. Dr. Alzheimer hastanın saatler süren çığlıklar attığını ve kendi durumunu anlayamadığını raporlarına yazmıştı (5).

Bazı zamanlar düzensiz davranışlarından dolayı Auguste' yi incelemek imkansızdı. Zamanla, hafızası ciddi bir şekilde zayıfladı ve gösterilen nesnelere hala isimlendirebilirken görüş açısından kaldırıldığı anda onları unuttu. Okuma ve yazma gibi işlevlerinde problemler ortaya çıktı ve eşyaların adlarını yanlış söyledi. Örneğin "fincan" yerine "süt dökücü" gibi. Sorulan soruları anlama ve herhangi bir konuşmayı takip etme yeteneğinden yoksundu. Yürüyüşleri ve refleksleri normal olmakla birlikte, hastalığı ilerledikçe bilişsel işlevleri azalmaya devam etti. Artık sona gelindiğinde hasta yatakta tamamen acıksız ve idraksiz bir şekilde fetüs pozisyonunda yatıyordu. Hemşirelerin bakımına rağmen hasta sürekli yatar durumda olduğundan vücudunda yatak (bası) yaraları gelişmişti. Zihinsel sorunların hızla arttığı 4,5 yılın sonunda

Auguste tamamen bunamış bir şekilde, bası yaraları ve pnömoniden kaynaklanan septisemi nedeniyle öldü (5).

#### 4.2. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi ve Epidemiyolojisi

Dr. Alzheimer, Auguste Deter' i 8 Ağustos 1906' da hayatını kaybedene kadar izlemeye devam etti ve daha sonra otopsisinde Auguste' nin beyin dokusunu kullanarak hastalığın nöropatolojisini inceledi. 4 Kasım 1906' da Dr. Alzheimer, Auguste' nin vakasını anlatan bir konferans verdi. 1907' de yayımlanan ilk vaka raporunda (5), nörofibrillerdeki spesifik değişiklikleri (nörofibriler yumrular) ve senil (amiloid) plaklar gibi spesifik değişiklikleri histopatolojik olarak tanımladı (6). Senil plaklar, amiloid plaklar da denen amiloid beta ( $A\beta$ ) proteinden oluşurken, nörofibriler yumaklar hiperfosforile olmuş tau proteininden oluşuyordu. Bu değişimler enflamasyon seviyesinin, oksidatif stresin ve en nihayetinde sinir hücresi ölümünün artışıyla ilişkili idi (7).



şekil 4.1. (A) Bielschowsky boyaması ile Alzheimer hastalığının iki belirgin özelliği;  $\beta$ -amiloid plaklarını ok başları, nörofibriler yumakları ise oklar göstermektedir. (B) Oklar tau yumakları, ok başları ise  $\beta$ -amiloide çifte sarmal filament etiketleme yöntemiyle işaretlenmiştir (8).

Alzheimer, Bielschowsky' nin gümüş boyama yöntemi aracılığıyla, normal görünümdeki bir hücrenin içindeki olağandışı kalınlığın nedeni olarak, bir veya daha

fazla kalın paketler veya kümeler gibi görünen fibrillerin olduğunu gösterdi. Birbirine yakın olan birçok fibrilde de benzer değişiklikler vardı. Fibril demetleri bazen hücre dışında, sağlıklı bir nöronun etrafında kümelenip hücrenin dejenere olmasına neden oluyordu. Fibrillerin neden olduğu bu durumu “nörofibriler dejenerasyon” olarak adlandırdı. Alzheimer ayrıca “kortekste özel bir maddenin” birikimi sonucu ortaya çıkan, şimdilerde amiloid plaklar olarak tabir edilen kortekse dağılmış “milyer odak” tanımını yaptı. Sayısı çok fazla olan bu plakların, korteks hücrelerinin neredeyse üçte birini dejenere edip ölümüne sebebiyet verdiğini ortaya koydu (5).

Hem senil plaklar hem de nörofibriler yumaklar nöron ve sinaps kaybı, beyin atrofisi, beyin dokusundaki azalma sonucu lateral ventriküllerdeki büyümede önemli rol oynar. Bütün bu süreçler demansta oluşan beyin hasarını açıklar. Hücresel işlev bozukluğu ile beyin dokusundaki değişiklikler Alzheimer hastalığının temel özellikleridir ve hastalığın ilk semptomlarının görülmesinden yaklaşık 20-30 yıl önce başlayan bir gelişim sürecinin sonucunda oluşur. AH' nin erken belirtileri beyin tabanı etrafında 50 yaş civarında ortaya çıkar ve senil plaklar ile nörofibriler yumaklar daha üst merkezler olan kortikal alanlara doğru yayılır. Hastalık paterni normal yaşlanma ve Hafif Kognitif Bozukluk (MCI) süreçlerinden oldukça farklıdır (9,10).

AH günümüzde dünya genelinde 44 milyon bireyi etkileyen ilerleyici bir demans etkenidir. Bu sayının 2030 yılında iki katına, 2050 yılında ise 3 katından fazlasına ulaşacağı tahmin ediliyor. 2010 yılı verilerine göre demansın global giderleri ABD' de 604 milyar dolardır ve bu miktar zaman geçtikçe artmaktadır (11). 60 yaşından sonra AH' nin prevalansı her 5 yılda bir iki katına çıkmaktadır. 90' lı yaşlar geçildiğinde ise bu oran %40' lara varmaktadır. Hastalık yaşlanma ile ilişkilidir ancak 65 yaşından erken başlayan semptomların nedeni yaşlanma değildir (12). Hekimler hastalığı modifiye edebilecek etkinlikte bir tedavi yöntemi önerememektedir. Bu tabloyu oluşturan ana nedenler, hastalığın altında yatan mekanizmanın tam olarak çözülememesi ve hastalığın henüz asemptomatik olduğu erken evrede, bellek kaybı ile fonksiyonel çöküş gelişmeden evvel tespit edilememesidir (13).

#### **4.3. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi**

### 4.3.1. Alzheimer Hastalığında Genetik

AH' nin histolojik özellikleri ve ilerleyiş paterni ayırt edici olmasına rağmen, hastalık farklı ailelerde ve topluluklarda belirgin değişiklikler göstermektedir. Bu durumun temel nedeni genomik/epigenomik ve çevresel faktörlerdir. AH vakalarının %1' inden azının kalıtımı otosomal dominant ailesel geçiş gösterir ve genelde 65 yaşından önce başlar. AH' nin bu tipine otosomal dominant Alzheimer hastalığı (ADAD) denir (14). Amiloid prekürsör protein (APP) presenilin 1 ve 2' yi kodlayan 3 genden birinde meydana gelen mutasyon ADAD' nin oluşumuna neden olan faktörlerdendir (15). APP ve presenilin genlerindeki mutasyonların çoğu, senil plak kümelerinin ana elementi olan toksik protein A $\beta$ ' nin oluşumuna neden olur (16).

AH' nin çoğu otosomal dominant baskınlık göstermez ve bu türlerine de sporadik ya da geç başlangıçlı AH (LOAD) adı verilir. LOAD Alzheimer hastalığının en yaygın formudur ve vakaların %90' dan fazlasını oluşturur. LOAD' lı hastalarda, semptomlar genellikle 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Geç başlangıçlı AH' de ana faktör apolipoprotein E (ApoE)' dir. ApoE geni 3 farklı isoform olan ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 alellerini kodlamaktadır. ApoE2 isoformu AH riskini %60 düşürerek koruyucu etki gösterir (17). ApoE4 aleli genç yaşlarda amiloid oluşumunu tetikler. Kişideki tek bir ApoE4 aleli AH başlama yaşını 10-15 yıl erkene çeker (18). Bir başka deyişle ek bir ApoE4 geni taşıyan bir insanda (ebeveynlerden birinden kalıtılmıştır) Alzheimer riski %30' lara varır. Eğer kişiye bu genin ikisi de kalıtılmış ise risk %50' yi aşar (19). ApoE4 alelinin ApoE3 taşıyıcılarına kıyasla hastalık riskini yükseltmesinin yanında AH ile ilişkili beyin değişikliklerini artırarak amiloid birikimi ve temporal lob bozukluğuna neden olduğu da ortaya koyulmuştur (20).

### 4.4. Alzheimer Hastalığında Nörofizyolojik Belirtiler

AH patolojisi başlangıçta, seçici bir şekilde episodik belleğin oluşumunda önemli roller alan limbik alanda ortaya çıkar. Bu da hastalığın ilk evrelerinde sınırlı bir bellek yetersizliğine neden olur (21). Patoloji zaman içerisinde diğer neo-kortikal alanlara doğru ilerler. Böylece diğer kognitif semptomlar ortaya çıkar ve tam olarak demansiyel tablo tamamlanmış olur (22).

#### 4.4.1. Bellek

Alzheimer hastalarının yaşadığı spesifik hafıza eksikliklerini anlamak, yeni ilaçların hafıza zayıflıklarının tedavisinde etkinliğini tasarlamak ve değerlendirmek için gereklidir. Bir zamanlar basit bir kavram olarak görülse de, bellek günümüzde beyinde farklı sistem ve bileşenleri kullanan zihinsel yeteneklerden oluşan bir bütün olarak düşünülmektedir. Fokal beyin lezyonu olan kişilerin nöropsikolojik olarak değerlendirilmesiyle başlayan ve günümüzde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve olayla ilişkili potansiyeller (ERP) gibi tekniklerin de kullanıma girmesiyle hareket alanı genişleyen bellek araştırmaları, bellekle ilgili kapsamlı bir sınıflandırma şemasının oluşmasını sağlamıştır. Altı büyük bellek sistemi vardır (23):

Episodik bellek içeriğe dair ayrıntıları yani mekan ve zamanı barındıran hafıza sistemidir. Kişi bu sayede hayatının belli bir dönemine ait anyı bilinçli olarak hatırlar. Örneğin evlilik teklifi gibi (24).

Semantik bellek, içeriğe dair ayrıntıdan yoksun kesin bilgiler içeren bellektir. Özellikle kavramsal ve olgusal bilgilerin saklanması rol alır. Atomun proton ve nötronlardan oluştuğu bilgisi semantik belleğe örnek olarak gösterilebilir (25).

Basit klasik koşullandırma bir çift uyarandan oluşur. Bu bellek koşulsuz bir uyarın ile şartlandırılmış başka bir uyarının eşleştirilmesine dayanır. Tekrar tekrar birlikte eşleştirildiğinde, koşullandırılmış uyarınla ilişkili yanıt, yalnızca koşulsuz uyarın tarafından da ortaya çıkabilir; Pavlov' un köpeğinin zil çalınca ağzının sulanması buna en iyi örnektir (26).

İşlemsel (prosedürel) bellek, bisiklet sürmeyi öğrenmek veya piyano çalmak gibi otomatik ve bilinçsiz düzeyde çalışan bilişsel ve davranışsal becerileri öğrenme becerisidir (27).

Çalışma belleği dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli hafıza alanlarının bir araya getirilmesiyle oluşan, yani akılda tutulması gereken bilgileri geçici olarak korumak ve değiştirmek için ortaya çıkan beceriye karşılık gelir (23).

Hazır hale getirme belleği, belirli bir ögeyle önceden karşılaşma durumudur ve geçerli ögeye verilen yanıtın etkisini değiştirir (23).

Alzheimer hastalarında yapılan araştırmalarda, kognitif sinirbilimciler, altı büyük bellek sisteminden bazılarının ciddi şekilde bozulduğunu, diğerlerinin ise nispeten sağlam kaldığını göstermiştir (28). Alzheimer hastaları, kategorize edilmiş maddeleri isimlendirmede sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha başarısız olmuştur. Bu başarısızlık aslında semantik bellek bozukluğuyla karakterize bir durumdur (29). Alzheimer hastalarında semantik bellek bozukluğunun, anterior ve inferolateral temporal loblar ile frontal lob bölgelerindeki nöronal dentritik yapılarıdaki kayıplarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (30).

Alzheimer hastalarında amigdala bağımlı korku koşullandırması ve göz kırpma şartlandırması gibi entorhinal korteksten hippokampüse doğru yol alan girdilerle desteklenebilecek klasik koşullandırma belleğinin çeşitli formlarının bozulabileceği gösterilmiştir (31). Yaşlı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarındaki işlemsel (prosedürel) hafıza, diğer bellek türlerine kıyasla nispeten bozulmamış durumdadır (32). Çalışma belleği paradigmalarından elde edilen bulgular, bilgiyi akılda tutma becerisinin Alzheimer hastalarında dikkati bölen veya kesen manipülasyonlara karşı çok savunmasız olduğunu göstermektedir (33). Çalışma belleğinde ortaya çıkan sıkıntılar Alzheimer hastalarında frontal lob hasarını göstermektedir (34).

Alzheimer hastalarında yapılan hazır hale getirme belleği çalışmaları sonucunda farklı bulgular elde edilmiştir. Tekrarlı hazır hale getirme deneylerinde katılımcıya bir sözcük ya da resim gösterilir ve bir süre sonra katılımcı aynı uyararla uyarılır. Eğer hazır hale getirme belleği sağlam ise uyarana ikinci kez maruz kalındığında, algılama hızı birinciye kıyasla daha yüksek olacaktır. Birçok araştırmacı Alzheimer hastalarında tekrarlı hazır hale getirmenin korunduğunu bildirmiştir (35).

Tekrarlı hazır hale getirme belleğinin frontal lob tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (36) .

#### **4.4.1.1. Episodik Bellek**

Altı adet büyük hafıza sisteminden klinik olarak AH ile en çok ilişkili olanı episodik bellektir. Episodik bellekte gözlenen bozukluklar AH' nin erken belirti ve semptomlarıdır (37). Hastalığın erken evrelerinde anahtarın koyulduğu yerin unutulması, randevuların kaçırılması ve faturaların geç yatırılması gibi belirtiler görülebilir. Hasta bireyler ve aileleri ara sıra ortaya çıkan yorgunluk, dikkat dağılması, unutkanlık gibi görünüşte zararsız olaylardan bahsedebilirler. Bununla birlikte episodik bellek sistemi ocağın kapatılması, ilaçların alınması gibi kritik olayların hatırlanması için de gereklidir (23).

Erken nörofibriler değişimler AH patolojisinin önemli bir göstergesidir ve genellikle medial temporal lob yapılarında (hippokampus, entorhinal korteks) ortaya çıkar. Bu bölgelerdeki bozukluklar episodik bellek fonksiyonları için kritik olan nöral ağı kesintiye uğratmaktadır. Böylece hastanın yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama (ileriye dönük anmezi) yeteneğinde bozukluk en önemli klinik özellik olarak ortaya çıkar. Ancak semptomların başlangıcından önce meydana gelen amiloid plaklar medial temporal lob yerine daha çok istirahat durumu aktivitesinin (DMN) gözlendiği bölgelerde yoğun olarak bulunurlar (38). Medial temporal loba (hippokampus) projeksiyon yapan; posterior singulat korteks, inferior parietal lob, lateral temporal neokorteks, ventromedial ve dorsomedial prefrontal korteks gibi alanlar aynı zamanda DMN ile yoğun fonksiyonel bağlantısallık gösterir. Dolayısıyla DMN bölgesinde meydana gelen amiloid plak artışı yıllar geçtikçe hippokampüste hücre ölümüne neden olur ve bunun sonucunda episodik bellek işlevlerinde bozulmalar görülür (39).

Sayısız çalışma göstermiştir ki Alzheimerlı hastalarda geniş bir kognitif prosedür kullanılan episodik bellek testleri (serbest geri çağırma, tanıma, eşleşmeli çağrışımsal öğrenme gibi) neredeyse tüm işlevlerde (işitme, görme, koklama) bozulmuş durumdadır. Diğer pek çok araştırmadan elde edilen kanıtlar da göstermiştir ki, Alzheimer hastalarındaki episodik bellek bozukluğu nedeniyle, yeni bilgilerin

pekiştirilmesinde ya da depolanmasında başarı sağlanamamaktadır. AH' ye yönelik ilk çalışmalar bu hastalıktaki episodik bellek bozukluğunu AH için Kayıt Oluşturma Konsorsiyumu (CERAD) ve Kaliforniya Kelime Öğrenme Testi (CVLT) gibi kelime listesi öğrenme ödevlerini kullanarak ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, Alzheimer hastalarının zaman içerisinde bilgileri çok çabuk unuttuğunu, kendi yaş aralığındaki diğer kişilere göre verilen görevlerin içeriğini geri çağırma ve tanıma başarısız olduklarını göstermiştir. Bu performans paterni, azalan yeni bilgi elde etme yeteneğinden çok, bilgi pekiştirmesinin bozulmasıyla tutarlılık göstermektedir (40).

Hızlı unutma belirtileri AH' nin erken tespiti ve ayırıcı tanısı için klinik yararlanma açısından oldukça önemlidir. Örneğin CERAD kelime listesi öğrenme görevinde, 10 dakikalık bir gecikmeden sonra hatırlanan bilgi miktarının erken dönem Alzheimer hastalarına kıyasla, sağlıklı yaşlı kontrollerde %90 daha iyi doğrulukla farklılaştığı tespit edilmiştir. Bu ölçüm, üç tekrardan sonraki anlık geri çağırma testi, tanıma belleği ile test boyunca orijinal listede olmayan itemi üretme hatası skorlarından elde edilen sonuçlara kıyasla daha kesin sonuç vermektedir. Diğer çalışmalar, hızlı unutma verilerinin değerlendirilmesiyle, hafif demansiyel Alzheimer hastalarının sağlıklı yaşlı kontrollerden %85-90 doğrulukla ayırt edilebileceğini göstermiştir. AH' de episodik hafıza bozukluğuna neden olan bir diğer mekanizma ise inhibisyon süreçlerindeki hassasiyetin bozulmasıdır. Azalan inhibisyon süreçleri hastanın orijinal listede olmayan item üretme hatası yapmasına ve kodlama sistemini desteklemek için semantik bilgiyi yeterince kullanamamasına neden olur (41).

Demans olmayan yaşlı erişkinlerde kognitif işlevlere dair prospektif pek çok çalışma, episodik hafızada meydana gelen küçük gerilemelerin, AH' nin klinik tanısı için gerekli olan belirgin kognitif ve davranışsal değişimlerin ortaya çıkmasından önce gerçekleştiğini ortaya koymuştur (42,43). Bunun yanında demans sendromunun gelişmesinden birkaç yıl önce, bellek performansının zayıf ama stabil olabileceği, ancak AH teşhisi konmadan hemen önceki dönemde bellek süreçlerinde hızlı bir düşüş görülebileceği bildirilmiştir (42,44). Episodik hafızanın demans başlangıcından 6 yıl önce hafifçe bozulmuş olduğu, takip eden 3 yıl içinde az bir gerileme gösterdiği gözlenmiştir (45,46). Başlangıçta asemptomatik olan ve MCI kriterlerine uyan bireylerde, demans teşhisi konmadan yaklaşık 3 yıl öncesinde, kelime listesini



gecikmeli hatırlama süreçler ile hikaye belleği gibi episodik hafızayı değerlendiren testlerde yüksek düşüş görülmüştür. Yaşlı bireylerde hafızada ani bir gerilemenin, MCI' lı bireylerle karşılaştırıldığında demans başlangıcını tahmin etmede kuvvetli bir kriter olduğunu gösterilmiştir (47).

#### **4.4.1.2. Dil ve Semantik Bilgi**

Alzheimerlı hafif demansiyel hastalar sıklıkla nesnelere isimlendirmede (48), verbal akıcılıkta (49) ve semantik kategorizasyon yapmada (50) başarısız olurlar. Semantik belleğin yapısında ve içeriğinde meydana gelen kötüleşmenin (olaylara dair genel bilgi, içerik ve kelimelerin anlamının yitimi) dil mekanizmasını da etkilediğine dair kanıtlar vardır. AH patolojisinde; belirli nesnelere ya da içeriklere ait bilgi ve bunların arasındaki ilişkisel kavramsallaştırma bozulmuş durumdadır. Çünkü tüm bu süreçlerin depolanmasında görev alan temporal, frontal ve parietal asosiyosan kortekslerinde hasar söz konusudur (41).

Alzheimer hastalarındaki semantik bellek bozukluğu akıcılık, isim karşılaştırması, sıralama, kelime-resim eşleştirmesi, tanım üretimi gibi çalışmalardan gelen skorlarla ortaya konmuştur. Bu hastalardaki semantik bilgi kaybı; kayba uğramamış malumatın geri çağırım sürecinden ziyade, öğeler arasındaki tutarlılığın bozulmasına neden olmaktadır. Örneğin böylesi bir hastada “at” tasavvuru kayba uğradığında, hasta herhangi bir at resmi gördüğünde bunu at olarak isimlendiremeyecek, sözel akıcılık testinde at sözcüğünü üretemeyecek, atı evcil bir hayvan olarak nitelendiremeyecektir (41).

İmgelere nitelik kazandırma ve imgelerle ilişki kurma süreçlerindeki bilgi kayıpları özel bir semantik kategorizasyon olarak değerlendirilmektedir. Bu kategoride Alzheimer hastaları, sözel akıcılık testleri esnasında sembollerle (modellerle) düşük ve yüksek ilişki gösteren kelimeleri üretme kabiliyetlerini kaybederler. Dolayısıyla Alzheimer hastaları, kategori akıcılığı testlerinde (örneğin hayvan isimleri sayma) harf akıcılığı (örneğin belli bir harfla başlayan kelime sayma) testlerine kıyasla daha başarısız olurlar (51). Alzheimer hastalarında akıcılık ödevleri oldukça bozulmuştur. Çünkü söz konusu ödevlerde başarılı olunması için semantik

belleğin bütünlüğünün korunması gereklidir. Bu durum, semantik belleğin yapısında ve organizasyonunda meydana gelen bozulmaların, semantik bilgiyi geri getirme ya da bu bilgiye erişme sürecindeki bozulmaya kıyasla daha fazla olduğunu ortaya koymaktır (41).

#### **4.4.1.3. Yürütücü Fonksiyonlar, Çalışma Belleği ve Dikkat**

Yürütücü fonksiyonlarda meydana gelen bozukluklar Alzheimer hastalığının erken evrelerinde ve MCI sürecinde ortaya çıkar. Problem çözme ve yönlendirilmiş davranış sorunlarının yanında, bilginin zihinsel manipülasyonu gibi durumlar yürütücü fonksiyon bozukluğunun sonucudur (45). Gecikmiş bilgiyi hatırlama bozukluğuna ek olarak yürütücü fonksiyonlardaki bozukluklar da AH demansında ilerleyici özellik göstermektedir (52).

Pek çok Alzheimer hastası, Londra kulesi testi, Wisconsin kart eşleme testi, bütüncül ilişki testleri ve Porteus' un labirent ödevi gibi diğer problem çözme testlerinde başarısız olur. AH patolojisinde görülen yürütücü işlevlerdeki bu bozuklukların özellikle prefrontal kortekste oluşan nörofibriler yumaklardan kaynakladığı düşünülmektedir. Bu prefrontal korteks patolojisi, Alzheimer hastalarında başlangıçta kendini yürütücü işlev bozukluğu şeklinde göstermektedir (53).

Alzheimer hastalarında gözlenen zihinsel manipülasyona dair bozukluklar aynı zamanda çalışma belleği testleriyle de ortaya koyulabilir. Çalışma belleği kavramı sınırlı bir kapasiteye işaret etmektedir. Çalışma belleği bilgiyi geçici olarak muhafaza eder ve saklar. Eylemler ile algı-uzun süreli bellek arasında bir ara seviye oluşmasını sağlayarak kişinin düşünme süreçlerini desteklemektedir (54). Alzheimer hastalarında çalışma belleği bozukluğu başlangıçta hafif düzeydedir. Asıl bozukluk merkezi yürütücü işlevlerde ve onunla ilişkili olan anlık bellektedir. Hastalığın geç dönemlerine kadar çalışma belleği sisteminin tüm yönlerinde bozulmalar gözlenmez (55,56). Bu modelle tutarlı olarak, hafif demansiyel Alzheimer hastalarında, dikkatle ilişkili karmaşık ödevlerde bozulmalar görülür. Söz konusu karmaşık dikkatle ilişkili ödevler; odaklanma kaynaklarının efektif paylaşılmasını ve bunun yanında yeterli

seviyede odaklanmayı gerektiren ödevlerdir. Bunun tersine odaklanma ve dikkati sürdürme yeteneği genellikle hastalığın geç seviyelerinde bozulmaktadır (57)

#### **4.4.1.4. Görsel-Uzamsal Yetenek**

Alzheimer hastalarında sıklıkla görsel-uzamsal yeteneklerde bozukluklar gözlenir. Görsel-uzamsal hasar hastalığın erken dönemlerinde hatta prelinik süreçte dahi ortaya çıkabilir (58). Görsel-uzamsal fonksiyonlardaki değişimler, görsel-yapısal görevler ile görsel yönelim ve görsel algısal yetenek gerektiren görevlerde aşikâr bir biçimde ortaya çıkar. Alzheimer hastalarındaki görsel-algısal bozukluklar, farklı ama görece sağlam olan kortikal bilgi işleme sistemlerindeki etkileşim eksikliğinden kaynaklanabilir (59). Birden fazla özelliği olan hedefteki nesnenin, renk ve şekil gibi farklı özelliklere ait kortikal alanlarda işlenip algılanmasını gerektiren görsel tarama görevlerinde, Alzheimer hastalarının cevap süresi sağlıklı kontrollere göre oldukça uzun olur. Ancak bu durum tek bir özelliğe sahip nesnelere yapılan görsel tarama testlerinde gözlenmez. Çünkü farklı özelliklerin birleştirilmesine gerek yoktur (60). Buna benzer şekilde Alzheimer hastalarında; dorsal (hareket) ve ventral (renk) yollarda olduğu gibi görsel bilginin işlenmesini ve bu hareket ile renk bilgisinin kortiko-kortikal entegrasyonunu gerektiren ödevlerin yerine getirilemediği gözlenmiştir (61).

Görsel bilgiyi işleme ile seçici bölünmüş dikkat bozukluğu sağlıklı yaşlılarda da gözlenir ancak Alzheimerlı bireylerde çok daha artmış durumdadır (62). Buna ek olarak görsel olarak hareket algısının MCI' lı bazı bireylerde düşüş gösterdiği ancak AH demansı teşhisi alanlarda bu düşüşün çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca yaşlı bireylerde çevresel uyaranlara verilen cevaplar gençlere göre daha yavaşlamış iken Alzheimer hastalarında bu cevabın verilmesi için geçen zaman çok daha uzun sürelerle tekabül etmektedir (64).

Nadiren de olsa AH başlangıçta sınırlı bir posterior kortikal atrofi (PCA) ile ortaya çıkabilir ve bu tür demansta yüksek düzey görsel işlevlerin bozukluğu baskındır. PCA' nin klinik sendromlu hastalarında görece korunmuş bellek, yargılama ve içgörü fonksiyonları, bozulmamış dil işlevleri mevcut iken, belirgin derecede görsel

agnozi, kurgu apraksisi ve simultanagnozi gözlenmektedir. Bu tarz hastalarda ek olarak akalkuli, sağ sol yönelim bozukluğu, parmak agnozisi ve agrafi de görülebilir. Görsel alan bozukluğu, azalmış görsel dikkat, bozulmuş renk algısı ve azaltmış kontrast hassasiyeti de ortaya çıkabilir (65).

PCA' nın klinik sendromu genellikle AH patolojisi ile ilişkilidir ancak kortikal Lewy cisimcikli demans ya da Creutzfeldt-Jakob hastalıklarındaki nöropatolojik değişimler de PCA' nın mevcudiyetine neden olabilir. Nöropatolojik incelemelerde oksipital ve parietal kortekste büyük atrofilere ve patolojik lezyonlara rastlanmıştır (66). PET çalışmaları dorsal görsel yolun da bu lezyonlara dahil olduğunu göstermiştir (67).

#### **4.5. Alzheimer Hastalığında Farmakolojik Tedavi**

Alzheimer hastalığında etkili bulunan farmakolojik tedavi yöntemleri bugün için genel olarak ikiye ayrılır. Her iki yöntemde de nörotransmitter seviyelerini düzenlemek ana hedeftir. Donepezil, galantamin ve rivastigmin gibi ilaçların dahil olduğu kolinesteraz inhibitörleri (ChEI) asetilkolinin yıkımına neden olan asetilkolin esteraz enzimini bloklayarak ve bu sayede nöral sinaptik aralıktaki asetilkolin seviyesini yükselterek etki göstermektedir. N-Metil-D-Aspartatın (NMDA) yarışmacı olmayan reseptör antagonisti memantin postsinaptik membranda glutamat aktivitesini düzenleyerek ve hücre içine kalsiyum akışını azaltarak etki göstermektedir (68).

Donepezil geri döndürülebilir şekilde seçici olarak asetilkolinesteraza bağlanarak onun etki göstermesini engeller. 6 ay ile 1 yıl süren randomize kontrollü çalışmalarda donepezilin hafif-orta düzey aralığındaki Alzheimerlı hastalarda kognisyonun gelişmesini ile fonksiyonların stabilizasyonunu sağladığı ve hastaların işlevlerindeki düşüşü azalttığı ortaya konmuştur (69). Donepezilin hem erken dönemli hem de şiddetli AH' de etkili olduğu gösterilmiştir. Donepezilin 5 mg ve 10 mg' lık formları terapötik dozlar olarak değerlendirilirken, daha yüksek dozları (günlük 23 mg gibi) orta-ağır seviyedeki Alzheimer hastalarında kognitif fonksiyonları geliştirmektedir (70). Donepezil tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; hafif-orta ve orta-ağır seviyedeki AH' de depresyon ve apati gibi davranışsal problemleri azaltırken,

anksiyeteyi ise sadece orta-ağır seviye aralığındaki AH' de azaltmaktadır (71).

Galantamin nikotinik reseptörler üzerinde değişken bir düzenleyici görevi görerek asetilkolinesterazı inhibe etmekte böylece asetilkolinin etki gücünü arttırmaktadır. 6 ay süren randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hafif-orta seviyedeki AH' de fonksiyonel yetenekler ile kognisyonda yavaşlayan bir düşüş gözlenmiştir (72). 5 ay boyunca kullanılan galantaminin aynı zamanda davranışsal özelliklere katkıda bulunduğu, plasebo kullanılan hastalarda ise nöropsikiyatrik envanterde önemli derecede bozulmalar olduğu rapor edilmiştir. Galantaminin optimal dozu günlük 24 mg büyük kapsül ya da günde iki kez alınan 12 mg' lık kapsüldür (73).

Rivastigmin asetilkolinesteraza ve butirilkolinesteraza benzer derece afinite göstererek geri döndürülebilir şekilde bağlanmaktadır. Rivastigmin plasebo ile karşılaştırıldığında hafif-orta düzey aralığındaki AH' de kognisyonu, günlük yaşamdaki aktiviteleri ve global işlevselliği arttırmaktadır (74). Aynı zamanda Parkinson hastalığı demansının tedavisinde de rivastigminin faydalı olduğu kanıtlanmıştır (75). Açık uçlu evde bakım çalışmalarında, rivastigminin aktivite bozukluğunun ortaya çıkışını ve bununla beraber kullanılan antipsikotik ilaçların miktarını azalttığı saptanmıştır (76). Rivastigmin, transdermal yapışkan bant olarak kullanılan tek anti demans ilacıdır (24 saat için 4,6-9,5 ya da 13,3 mg' lık formları vardır). 9,5 mg/24 saatlik bant kullanımının oral olarak optimal (günde iki kez 12 mg) ya da yüksek dozda kullanılan rivastigmine göre daha iyi tolere edilebildiği ancak yine de ortalama dozun altında kaldığı rapor edilmiştir (77).

Memantin ticari olarak ulaşılabilen yegane glutamat düzenleyicisidir ve ABD ile Avrupa' da ağır AH vakalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Memantinin volumetrik analize tabi tutularak böbrek yetmezliği olan hastalar için kullanılacak günlük dozu ayarlanmalıdır. Genel olarak fayda sağlanan doz günde iki kez kullanılan 10 mg' lık tablettir ve maksimum doz olarak günde 30 mg belirlenmiştir. Günlük 7, 14, 21 ve 28 mg gibi geliştirilmiş türleri mevcuttur. AH' de görülen anormal glutamat sinyalizasyonu NMDA reseptörlerindeki tonik aktivasyonla birlikte ortaya çıkar. Bu durum, NMDA ile ilişkili öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmaların ortaya

çıkabileceğini düşündürmektedir (78).

Orta ve ağır seviye AH' de kombine terapiler ya da donepezil ve memantin kullanımının özellikle kognisyon, günlük yaşam aktiviteleri ile global ve davranışsal fonksiyonlarda sadece donepezil kullanımıyla karşılaştırıldığında daha fazla fayda sağladığı, buna ek olarak hastanın bakımını yapan kişinin yükünü hafiflettiği tespit edilmiştir. Donepezil, memantin, memantin-donepezil kombinasyonu ve plasebonun kullanıldığı başka bir AH tedavisi çalışmasında, donepezil alımının tedavi yapılmayan gruba göre %32 oranında kognitif düşüşü ve %23 oranında da fonksiyonel düşüşü yavaşlattığı gözlenmiştir. Memantin kullanımında tedavi olmayan gruba göre, kognitif düşüş %20, fonksiyonel düşüş ise %11 oranında yavaşlamıştır. Memantin kullanan grup tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında ise, özellikle nöropsikiyatrik sendromların %83 oranında azaldığı raporlanmıştır (1).

Yukarıda bahsedilen randomize kontrollü çalışmalardan yola çıkılarak söylenebilir ki, hafif-orta seviye AH' de memantin istikrarlı bir fayda göstermemektedir. Yine de, uzun süreli gözlemsel kontrollü araştırmalar kombine terapilerin (kolinesteraz inhibitörü ve memantin), yalnızca kolinesteraz inhibitörü kullanımına göre daha efektif olduğunu ortaya koymuştur. Tahmin edilebilir şekilde hem kolinesteraz inhibitörlerinin hem memantin tek başına kullanımı fonksiyonel ve kognitif düşüşü yavaşlatmada ilaç kullanılmayan durumlara göre daha efektiftir. Yüksek dozda yalnızca kolinesteraz inhibitör kullanımı yavaşlayan fonksiyonel düşüşle ilişkilidir. Bu verilere dayanarak söylenebilir ki, kombine terapiler yüksek olasılıkla kognitif ve fonksiyonel düşüşü hafifletmek için sadece kolinesteraz kullanımı ve herhangi bir ilaç kullanılmamasına kıyasla en iyi seçenekmiş gibi görünmektedir (79).

#### **4.6. Alzheimer Hastalığında Tedavi için Yeni Terapötik Stratejiler**

Klinik olarak AH tedavisinde kolinesteraz inhibitörü ve NMDA reseptör blokerleri olmak üzere iki çeşit ilaç kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak yeni tipik nöroleptikler ve serotonin modüle edici antidepresanlar AH tedavi sürecinin efektif yürütülmesi için tercih edilmektedir. Ancak bu bileşikler her ne kadar klinikte

kullanılıyor olsalar da etkileri ve etki ettikleri süreler oldukça sınırlıdır. Bundan dolayı son 10 yılda AH' de yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine yönelik çalışmalar epey artmıştır. Örneğin antioksidanlar, antiinflamatuvar ajanlar, atipik antipsikotikler, antidepresanlar, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, metoksitakrin türevleri Alzheimer Hastalığı tedavisinde denenmektedir (80).

#### **4.7. Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Yeni Bir Yaklaşım: Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS)**

##### **4.7.1. TMS Nedir?**

Transkranyal manyetik uyarım (TMS) beyin noninvazif olarak uyarılmasına imkan tanıyan nörofizyolojik bir tekniktir. TMS Barker ve arkadaşları tarafından potansiyel bir beyin uyarıcısı olarak ilk kez 1985 yılında kullanılmaya başlanmıştır (81). Temeli Faraday' ın 19. yüzyılda keşfettiği manyetik akım prensibine dayanır (82). Faraday basitçe bir tel bobine gönderilen anlık elektrik akımlarının manyetik alan oluşturduğunu ve bu manyetik alanın da yakınlardaki başka bir iletkende ikincil bir elektriksel alana neden olduğunu göstermiştir. Bu prensibe göre TMS cihazının kasasında üretilen kısa, hızlı (<1 ms) ve yüksek yoğunluklu elektrik akımı, dış etkenlerden korunmuş bir kutunun içindeki iletken bir tel halkadan yani bobinden geçirilir. Bobinden geçen anlık elektrik akımı darbeleri, bobin (koil) düzlemine dik olacak şekilde, yaklaşık 2,5 Tesla' ya tekabül eden anlık manyetik vurumlar oluşturur. Bu hızla dalgalanan manyetik vurumlar hastanın kafa derisinin herhangi bir bölgesine uygulanır (83). Uygulanan manyetik alan kafa derisi ve kafatasından geçerek kafatasına penetre olan ve uyarılabilen dokularda elektrik akımı oluşturur. Kortikal alanlara uygulanan indüklenmiş akım, bobinin altında, yakındaki lokalize nöron topluluklarını depolarize eder ve etki ettiği fonksiyonlara bağlı olarak nörofizyolojik ve davranışsal tepki oluşturur. TMS cihazında indüklenen akımın yönü bobinin yüzeyine dik konumdadır. Kafatası kemiğinin meydana getirdiği mesafe, hava ve diğer dokular ile subdural, subaraknoid boşluklardaki beyin-omurilik sıvısı ve bunun yanında korteksteeki yapısal değişiklikler akımın orijinal yoğunluğunu azaltmaktadır (82,84).

Elektromanyetik indüksiyon uzaklıkla ters orantılı olarak azalmaktadır. Beyinde oluşan elektriksel akım TMS bobini kafatasından uzaklaştıkça hızla azalır. Kafatasının dış bükey yapısından dolayı manyetik alan etkisi beynin yüzeysel katmanlarıyla sınırlanmıştır (kafa derisinden 1,5-2 cm derinlik) (85). Mevcut TMS cihazları ve yeni geliştirilen bobinlerle daha derin beyin uyarımına izin veren teknikler mevcuttur ancak bu uygulamalarda, bobin düzlemine yakın olan yüzeysel beyin alanlarının daha derin beyin bölgelerine göre çok daha yüksek indüklenmiş akıma maruz kalması söz konusu olacaktır (86).

İlk üretilişinden beri (1985) (81) TMS diğer nöro-bilimsel metotlarla birlikte intrakortikal, kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal etkileşimleri çalışmak için kullanılmıştır. Beyin aktivitesi ile davranış paterni arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve bunun yanında semptomların nörofizyolojik temeli ile çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların araştırılmasında TMS önemli bir araçtır (87). Buna ek olarak, tekrarlı transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS), uygulamanın yapıldığı sürecin ötesinde beyin aktivitesini modüle etme özelliğine sahiptir. rTMS bu modülasyon sayesinde major depresyon, kronik ağrı ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik durumlara dair terapötik etki vaat etmektedir (88,89). 2008 yılında Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) iki TMS cihazı ile protokolüne ilaca dirençli major depresyon tedavisinde, başka bir TMS cihazına ise cerrahi işlem öncesi motor ve konuşma alanlarının haritalanmasında kullanmak için onay vermiştir (90). FDA daha sonraki süreçte başka bir TMS cihazına da ilaca dirençli migren tedavisi için onay verince, dünya genelinde neredeyse 1000 klinikte TMS tedavisi önerilmeye başlandı. Böylece diğer nörolojik, psikiyatrik hastalıkların tedavisi için de yeni bir yaklaşım olarak TMS cihazları ve protokolleri geliştirilmeye başlandı. Günümüzde nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için plasebo cevabı dışındaki en etkin manyetik uyarım yöntemi klinik deneylerle araştırılmaya devam etmektedir (91).

Manyetik alan birincil motor kortekse uygulandığında, TMS atımları [pulse] kortikospinal yolu ve ilişkili devreleri aktive edebilir. Böylece hedeflenmiş motor bölgede temsil edilen organlardaki kaslarda kasılmalar meydana gelebilir (81). TMS birincil duysal kortekse uygulandığında ise oksipital ve posterior parietal alanların uyarılmasına bağlı olarak spesifik görsel lokalizasyonlarda fosfen denilen ışık



kıvılcımları algılanmasına neden olur (92). Hiyeşik olarak yüksek kortikal alanlarla ilişkili ağlar; dil, bellek, dikkat, görsel-motor koordinasyon gibi yüksek kognitif fonksiyonlara karşılık gelmektedir. TMS kas kasılmalarını ve subjektif görsel duyuları indükleyemez ancak, ateşlenen kodlanmış ritimleri engelleyebilir. Bunun yanında uyarılmış ağdaki normal sürece ve birbirine bağlı bölgelerin iletişimine müdahalede bulunabilir. Diğer bir deyişle TMS, hedefteki kortikal alanlara yönlendirilerek fizyolojik ve davranışsal aktivitelere müdahale edebilir (93,94). Pek çok çalışma göstermiştir ki, TMS sadece fokal etki yapmakla kalmaz, aynı zamanda aynı serebral devrede yer alan birbirleriyle uzaktan bağ kuran farklı bölgelere de etki edebilir. TMS ağ [network] etkisiyle beyinde belli bir uzaklıkta değişiklik oluşturabilmek için, farklı beyin alanları ve yapıları arasındaki bağlantı yollarını kullanabilir (95,96). Yani bu ağ beyin bölgeleri arasındaki anatomik bağlantıların ve sinaptik basamakların sayısından oldukça güçlü bir şekilde etkilenir (96). TMS' nin oluşturduğu davranışsal etki; kortikal alanın hedeflenmesi, birbiriyle bağ kurmuş alanların aktivitelerinin değiştirilmesi ya da beyaz madde bağlantısallığına bağlı olarak, her ikisinin kombine edilmesi sonucu ortaya çıkabilir (97). İnsan beynindeki etkileşim ve fonksiyonel bağ işlevleri beyindeki ağların çalışmasıyla yakından ilişkilidir. Dolayısıyla beyin ağları araştırmaları terapötik süreçleri optimize etmek için kullanılabilir (98).

#### **4.7.2. TMS uygulama paradigmaları**

##### **4.7.2.1. Tek-Pulse**

Tek pulse TMS paradigmaları spesifik bir kortikal alana uygulanmak üzere sınırlandırılmış ve düzenlenmiş atımları oluşturmayı kolaylaştırır. Tek-pulse TMS paradigması her bir atıma verilen kortikal tepkiyi teşhis etmek ve ölçmek için kullanılır (99). Tek-pulse uyarımı kullanırken kortikal lokasyon, atımın yoğunluk derecesi ve oluşan tepki seviyesini göz önünde bulundurmak gerekir. Tek-pulse uyarım birincil motor kortekse uygulandığında kontralateral tarafta elektromiyografi (EMG) ile kaydedilebilen ve motor-uyarılmış potansiyeller (MEPs) olarak bilinen bir kas aktivitesi ortaya çıkabilir. MEPs TMS etkisini ölçen bir parametre olarak görev alır ve haritalama ile uygulama protokolünü kolaylaştırır (100). Tek-pulse uyarım görsel kortekse uygulandığında beynin görsel alanında ışık kıvılcımları gibi fosfen adı verilen

özel duyularının algılanmasına neden olabilir. MEPs' e benzer şekilde fosfenler de kortikal aktivasyonun eşik değerini belirlemede kullanılabilir (101).

#### **4.7.2.2. (Eşleştirilmiş) Çift-pulse**

Çift-pulse TMS paradigmaları, artarda gelen 2 ayrı atımın kolayca uygulanmasını sağlar. Her atım aynı kortikal alana ya da farklı alanlardaki fonksiyonel bağlantısallığı ortaya çıkarmak için uygulanabilir (102). Çift-pulse paradigmalarında ilk atımın (veya koşullu atımın) kortikal etkileri ikinci atımın oluşturduğu (test atımı) değişiklikler aracılığıyla ölçülebilir (103).

Çift-pulse paradigmalar sağlıklı denekler ile hastalarda kortikal eksitasyon ve inhibisyon oranının ortaya konması için oldukça yararlı bir yöntemdir. Bu uyarım paradigmasına kortikal konum, koşullandırma, test atımının yoğunluğu ve atımlar arası süre etki etmektedir (103).

#### **4.7.2.3. Tekrarlı TMS (rTMS)**

Tekrarlı TMS paradigması, bir uyarım süresinde uyarım dizilerinin hepsinin kortikal etki oluşturmak için bir arada verilmesini sağlar (104). Çift-pulse uygulamasında olduğu gibi uyarımın yoğunluğu ile sıklığı, uyarım dizilerinin süresi ve paterni rTMS protokolünün etki seviyesini belirler.

#### **4.7.2.4. Düşük frekanslı rTMS (1 Hz)**

Bu paradigma, uygulanan lokalizasyondaki korteks aktivitesini baskılama imkanı sağlar. Başka bir ifadeyle hedeflenen bölge inhibe edilir (105). Yüksek frekanslı rTMS (> 5 Hz), manyetik uyarımdaki mevcut güvenlik kurallarına uymak ve ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemek için (epileptik nöbet oluşumu gibi) kesintiye uğratılmış seriler halinde uygulanmaktadır. Yüksek frekanslı ya da hızlı rTMS dizileri tipik olarak uyarım lokasyonunda kortikal aktiviteyi artırmakta yani o bölgeyi eksite etmektedir (106).

rTMS' in özel bir formu olan teta-patlamalı stimülasyon (TBS) 200 ms aralıklarla tekrarlanan yüksek frekansta kısa süreli uyarıların uygulanmasını içerir. Ancak TBS' nin güvenlik seviyesi normal rTMS göre daha azdır (107).

#### **4.7.2.5. Sanal Lezyon**

Bu paradigmada dışardan gelen bir gürültü aracılığıyla belirli kortikal bölgelerdeki işlemlerin geçici olarak bozulması amaçlanır. Söz konusu bu lezyonlar pek çok yolla oluşturulabilir. Doğru zamanda uygulanan tek vuruş, düşük frekanslı rTMS' in oluşturduğu efektif süre ve 600 vuruş devam eden TBS gibi. Sanal lezyonlar araştırmacılara hem fonksiyonel bağlantısallığı hem de özgün kognitif süreçleri çalışma imkanı sağlar (108).

#### **4.7.2.6. Online ve Off-line Protokoller**

Online TMS protokollerinde TMS uygulanırken hastaya ya da deneğe kognitif ödevler yaptırılır. Bir dil ödevi esnasında atım uygulayarak konuşma üretimine müdahil olmak online paradigmaya örnektir (109).

Off-line TMS protokolünde ise kognitif ödevler TMS uygulaması bittikten sonra yapılır. Dil niteliklerini ölçen bir testin 1 Hz' lik 15 dakika TMS uyarımından sonra yapılması off-line paradigmaya örnek olarak gösterilebilir (110).

#### **4.7.2.7. Kronometrik Protokoller**

Bu paradigmada belli bir görev sırasında beyindeki hangi bölgenin kritik rol üstlendiği tespit edilmeye çalışılır. Genelde online tek veya çift pulse paradigmalar sayesinde nöral işleme sürecinin açıklanması büyük potansiyel taşımaktadır (108).

#### **4.7.2.8. Üçlü-Pulse Uyarımı**

Kortikospinal yolun bütünlüğünü inceleyebilmek için TMS ile elektriksel uyarımın kombine edildiği tekniktir (111).

#### 4.7.2.9. Dörtlü-Pulse Uyarımı

Dörtlü-pulse nöroplastisiteyi araştırmak ve indüklemek için kullanılan bir rTMS yöntemidir (112).

#### 4.7.3. Alzheimer ve TMS

Demansın en yaygın formu olan Alzheimer hastalığında kullanılan ilaçların geliştirilmesinin üzerinden yaklaşık 20 yıl geçmiştir. Bu ilaçlar iyi biliniyor olsalar da, her hastada yeteri kadar etki gösterememekte ve hastalığın sürecinde gerekli değişikliklere neden olamamaktadır (113). Buna ek olarak söz konusu ilaçlar kısıtlı bir süre etkili olmakta, hastaların genel yaşam standardını düşüren bulantı, kusma, diyare gibi yaygın yan etkiler göstermekte ve tedavide çok etkin bir rol üstlenememektedir. Bunu destekleyen bir araştırmada, asetilkolinestraz inhibitörü (AChEI) ve plasebo kullanan Alzheimer hastalarından yan etkiler sebebiyle ilacı bırakanların oranı AChEI kullananlarda %29 çıkarken, plasebo kullananlarda ise bırakma oranı %18 çıkmıştır (114). Bu nedenle Alzheimer hastalığı tedavisinde farmakolojik stratejiler yerine yardımcı, alternatif ya da tamamlayıcı çeşitli nöromodülasyon teknikleriyle beyindeki spesifik nöral devrelerin inhibe veya modifiye edilmesi bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. Bu teknikler arasında, atımlar aracılığıyla serebral korteksteki elektriksel akımı indükleyen tekrarlı transkranyal manyetik uyarım (rTMS) önemli bir yer tutar. Bu teknikle noninvazif, güvenilir, ağrısız ve iyi odaklanılarak beyin uyarımı gerçekleştirilebilir (115). TMS uyarımı sonucu hastalığın progresyonunu yavaşlatma ya da durdurma ana hedefidir. Manyetik uyarımla her ne kadar atrofi sonucu oluşan hücre sayısı kaybında bir telafi yaşanmasa da, TMS' nin nöronlar arası sinaptik bağlantısalığı arttırdığı ve böylelikle progresyonun yavaşlatılmasında rol aldığı düşünülmektedir (116,117).

Tekrarlı TMS' nin serebral infarkt, depresyon, anksiyete, Parkinson, Alzheimer, serebral palsi gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle mod, yürütücü işlevler, öğrenme, bellek ve dikkat fonksiyonlarına manyetik uyarım etki etmektedir. Genç ve yaşlı yetişkinler ile bellek bozukluğu olan kişilerin katıldığı bellek süreçleri üzerine yapılan bir çalışmada, sağ

dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) episodik bellekteki bilginin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir (118–120). TMS' nin terapötik etkisi bölgesel spesifiklik gösterebilir. Örneğin motor bölgeye uygulanan manyetik alan motor fonksiyonları düzeltirken, prefrontal korteksin uyarılmasıyla mod, depresyon ve kognitif fonksiyonlarda düzelmeler görülebilir (121). Buna ilaveten TMS' nin hafif-orta dereceli Alzheimer hastalarında kognisyonu geliştirdiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (122,123).

Alzheimer hastalarında mod, anksiyete, kognisyon, bellek, yürütücü işlevler ile davranışsal ve motor semptomlara etki etmek adına farklı protokoller (frekans, uygulama alanı, uygulama süresi gibi) geliştirilmiştir. Bu protokollerin büyük çoğunluğunda yüksek frekanslı rTMS uygulanırken birkaç çalışmada ise düşük frekanslı rTMS uygulanmıştır (124,125). Bazı tedavi protokollerinde farmakolojik tedavi ile rTMS uyarımı kombine edilerek tedavinin etki gücünün artırılması hedeflenmiştir. Alzheimer hastalarında TMS tedavisinde hedeflenen bölge çoğunlukla DLPFC (sağ, sol ya da bilateral) olarak belirlense de; Broca, Wernicke, parietal somato sensoryal asosiyasyon korteksi (PSAC), inferior temporal girus (ITG), inferior frontal girus (IFG) ve superior temporal girus (STG) alanlarının hedeflendiği çalışmalar da mevcuttur (122).

Alzheimer tedavisi ve TMS uygulaması ile ilgili literatür tarandığında, çalışmalardaki protokollerde ve uygulama alanlarında belirgin bir farklılık olduğu göze çarpmaktadır. Araştırmacıların bozukluk durumuna göre bir optimum tedavi protokolü arayışında olduğu ve buna yönelik yeni bir manyetik uyarım tedavi paradigması geliştirmeye çalıştığı söylenebilir. Son 15 yılda yayımlanmış Alzheimer-TMS çalışmaları ve hastalarda meydana gelen değişikliklere dair sonuçları aşağıda sıraladık:

15 Alzheimer hastasının katıldığı ve uygulama alanı olarak sağ-sol DLPFC' nin seçildiği ve yalnızca 20 Hz' lik tek seans uyarı verilen bir çalışmada, yapılan Eylem-Nesne-Resim İsimlendirme Testi değerlendirmesine göre sham kontrole kıyasla eylem isimlendirme kapasitesinde artış olduğu görülmüştür (126).

12 hafif ve 12 orta-şiddetli Alzheimer hastasının katıldığı başka bir çalışmada yine sağ-sol DLPFC' ye 20 Hz' lik uygulama tek seans yapılmış. Çalışma sonucunda hafif Alzheimer hastalarında sham grubuna göre yalnızca eylem isimlendirmede gelişme görülürken, orta-şiddetli Alzheimer hastalarında ise hem eylem hem de nesne isimlendirme yetisinde artış görülmüştür (127).

10 Alzheimer hastasıyla yapılan diğer bir çalışmada sadece sol DLPFC' ye uygulama yapılmış ancak hastalar iki gruba ayrılmıştır. İlk gruba 4 hafta 20 Hz' lik rTMS ikinci gruba ise 2 hafta plasebo TMS ve 2 hafta da gerçek rTMS verilerek değerlendirmeye alınmış. Çalışmada değerlendirme testleri olarak Mini Mental Durum Testi (MMT), Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL), Günlük Yaşam Değerlendirmesi-Lawton Enstrümantal Aktiviteleri (IADL), Resim İsimlendirme Testi, Afazi Bozuklukları İçin Cümle Kavrama Testi (SC-BADA) kullanılmıştır. Testlerin sonucunda hastalarda SC-BADA' nın bir alt testinde anlamlılık görülmüş ve yalnızca duyulan cümlelerin algılanışında artış olduğu tespit edilmiştir (128).

7 Alzheimerlı bireyin katıldığı başka bir çalışmada uygulama bölgesi olarak Broca, Wernicke, sağ-sol DLPFC ve sağ-sol PSAC' ın hedeflendiği uzun süreli bir tedavi protokolü denenmiştir. Tedavi protokolüne göre hastalara 6 hafta boyunca 5 gün ve devam eden 3 ay boyunca da haftada 2 gün 10 Hz' lik manyetik alan uygulanmıştır. Kognitif ödevlerle birlikte uygulanan, yani online protokol özelliği taşıyan çalışma sonucunda hastaların Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif Alt Ölçeği (ADAS-COG) skorlarında belirgin artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca Değişimin Klinik Global İzlenimi (CGIC), Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışması-Günlük Yaşam Aktivitesi Derecelendirme Ölçeği (ADCS-ADL), MMT hastaları değerlendirme testi olarak kullanılmıştır (129).

45 hasta (32 hafif demans 13 şiddetli demans) ile gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise 20 Hz ve 1 Hz ve sham olarak üç gruba ayrılan hastaların sağ ve sol DLPFC' sine 5 gün boyunca rTMS uygulanmış. TMS' den hemen sonra ve 1 ile 3 ay sonra kognitif değerlendirmeye alınmış. 1 Hz' lik uygulamanın yapıldığı grupta sham grubuna göre yalnızca IADL skorunda anlamlı bir gelişme görülürken, 20 Hz' lik

uygulamanın yapıldığı grupta ise MMT, Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ve IADL skorlarının hepsinde artış gözlenmiştir (125).

2012 yılında 1 hasta ile yapılan çalışmada ise hastanın sol DLPFC bölgesine 10 seans 10 Hz' lik uygulama yapılmış. Hasta tedaviden 4 ay önce ve tedaviden 1 ay ile 5 ay sonra üç kez kognitif testlerle değerlendirmeye tabi tutulmuş. Sonuç olarak başlangıca göre hem ikinci hem de üçüncü testte kognitif performansta özellikle de episodik bellek ile hızlı işleme niteliklerinde artış gözlemiştir. Ancak üçüncü testin kognitif performans skorları ikinci test skorlarıyla karşılaştırıldığında bir geriye gidiş-kötüleşme söz konusudur. Bu da TMS uygulamasının üzerinden zaman geçtikçe etkinliğinin azaldığını kanıtlar niteliktedir (130).

Kognitif ödevlerle kombine edilmiş online TMS protokolünün uygulandığı başka bir çalışmada, 15 Alzheimer hastasının sağ-sol DPFLC, sağ-sol PSAC, Broca ve Wernicke alanları manyetik uyarım için hedeflenmiş. 6 hafta boyunca haftada 5 gün, sonrasındaki 3 aylık periyotta ise haftada 2 gün, toplamda 54 seans 10 Hz' lik tedavi protokolü uygulanan hastalar 6 hafta ve 4,5 ay sonunda kognitif değerlendirmeye alınmış. Test sonuçlarına göre ADAS-COG ve CGIC skorlarında artış belirlenmiştir (131).

10 MCI ve hafif Alzheimer hastası ile yapılan ve uygulama lokalizasyonu olarak IFG' nin seçildiği bir diğer çalışmada 6 günlük süreçte 3 gün 10 Hz' lik rTMS (uygulama sonrası 1 gün ara) yapıldı. Özellikle İz Sürme Testiyle (TMT) yapılan değerlendirmeler sonucunda dikkat ve psikomotor hızda artış tespit edilmiştir (132).

12 Alzheimer hastasıyla yapılan başka bir rTMS çalışmasında hastalar altışar kişilik iki gruba ayrılmış. Hastaların ilk grubunun sağ-sol DLPFC' sine iki haftalık periyotta iki gün artarda toplamda 4 seans 10 Hz, ikinci grubun sağ-sol DLPFC' sine ise iki haftalık periyotta yine iki gün artarda toplamda 4 seans 15 Hz' lik rTMS uygulanmış. Hastaların kognitif değerlendirme testleri rTMS' den önce, 2 haftalık uygulama periyodundan sonra ve son olarak manyetik uygulamadan 4 hafta sonra yapılmış. Değerlendirme testleri olarak Boston Diagnostik Afazi Değerlendirme Testi (BDAE), Kategori Akıcılığı (CFL) ve MMT kullanılmış. TMS' den hemen sonra

yapılan test sonucunda sözel akıcılık [verbal agility] skoru, TMS' den 4 hafta sonra yapılan test sonucunda ise sözel olmayan akıcılık [nonverbal agility] skoru başlangıca göre anlamlı yükseliş göstermiştir. Buna ek olarak rTMS başlamadan önce, bittikten hemen sonra ve 4 hafta sonra MR' a uyum gösteren 8 hastaya motor ve dil işlevlerinin bulunduğu kognitif ödevli fMRG çekimi yapılmıştır. Manyetik tedavi sonrası alınan fMRG çekimlerinde bazı hastaların Broca alanlarında aktivite artışı gözlene de istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır (120).

TMS' nin plasebo etkisinin de çapraz çalışma ile değerlendirildiği başka bir araştırmada, 4 kişilik (sham-tedavi grubu) ve 6 kişilik (tedavi-sham grubu) olarak iki gruba ayrılan 10 Alzheimer hastasının sağ-sol DLPFC' sine 20 Hz' lik rTMS uygulanmış. 4 haftalık iki periyoda ayrılan bu çapraz çalışmada ilk periyotta tedavi grubuna rTMS uygulanırken sham grubuna tedavi verilmemiş. 4 haftalık tedavi başlangıcında ve sonunda ADAS-COG ve Montreal Kognitif Değerlendirme (MoCA) testleri ile, her bir hafta sonunda ise sadece MoCA testi ile hastalar değerlendirilmiş. Etkilerin geçmesi için bir ay beklendikten sonra ikinci 4 haftalık periyotta çaprazlama yapıp yukarıdaki prosedürün aynısı tekrarlanmış. Sonuç olarak test skorlarının tedavi grubunda sham grubuna göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiş. Çalışmanın ikinci ayağında ise seçilen 6 kişiye devam eden 3 ay içerisinde toplamda 10 seans aynı rTMS protokolü uygulanmış. Yine tedavi öncesi ve sonrası geniş değerlendirme yapılırken, her hafta sonu MoCA testinden oluşan kısmi değerlendirme yapılmış. Sonuç olarak 6 hastanın rTMS tedavisiyle test skorlarının yükselmiş olduğu belirlenmiştir (133).

TMS' nin antipsikotik ilaçlarla kombine uygulanmasının Alzheimer hastalarında davranışsal ve psikolojik fonksiyonlara etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, 26 çalışma, 26 sham kontrol, toplamda 52 Alzheimer hastası dahil edilmiş. Hastaların tümüne antipsikotik bir ajan olan risperidon günde 1 mg olarak verilmiş. Yalnızca sol DLPFC' nin 20 Hz' lik uyararla hedeflendiği çalışmada 4 hafta boyunca toplam 20 seans rTMS uygulaması yapılmış. Değerlendirme testleri olarak tedaviden önce ve tedaviden 4 hafta sonra Alzheimer Hastalığı Davranışsal Patoloji Derecelendirme Ölçeği (BEHAVE-AD) ve ADAS-COG testleri ile gerçekleştirilmiş. Sonuç olarak, sham grubuna göre çalışma grubunda her iki test skorunda da istatistiki anlamlılık seviyesinde rTMS' in etki gösterdiği belirlenmiştir (134).



30 Alzheimer hastasıyla yapılan ve kognitif ödevlerle manyetik alanın kombine uygulandığı bir diğer online çalışmada uygulama bölgesi olarak sol IFG (Broca alanı), sol STG (Wernicke alanı), sağ-sol DLPFC ile sağ-sol PSAC seçilmiş. Haftada 5 gün ve 6 hafta toplamda 30 seans uygulanan protokolde manyetik atımlar 10 Hz olarak seçilmiş. Adı geçen bölgeleri nöronavigasyon yardımıyla uyararak hastaların anatomik MR görüntüleri alınmış. Her gün belirlenen 3 lokalizasyona (takip eden günlerde diğer 3 lokalizasyona) rTMS uygulanırken, uyarılan bölge ile ilişkili olan kognitif ödev de eş zamanlı olarak yapılmış (Broca alanı için sentaks ve gramer ödevleri, Wernicke alanı için sözlük anlamını ifade ve kategorize etme ödevleri, sağ-sol DLPFC için eylem-obje isimlendirme ve uzamsal bellek ödevleri, sağ-sol PSAC için ise uzamsal dikkat ödevleri uygulanmış). Tedavi öncesi ve sonrası ADAS-COG ve MMT skorları karşılaştırıldığında  $p < 0.001$  derecesinde gelişme olduğu tespit edilmiş. Tedavi bittikten 7 ay sonra hastalara 5 hasta daha eklenip aynı protokolde ikinci bir tedavi uygulanmış. Sonuç olarak ADAS-COG skorlarında ikinci tedavi öncesine göre yine anlamlı bir fark bulunmuştur (135).

18 tedavi ve 8 sham toplam 26 hafif ve orta dereceli Alzheimer hastasıyla yapılan ve rTMS' le eş zamanlı olarak kognitif ödevlerin yapıldığı bir diğer online çalışmada, uyarım yeri olarak Broca, Wernicke, sağ-sol DLPFC ile sağ-sol PSAC seçilmiş. Sentaks ve gramer ödevleri Broca için, sözlük anlamı ve kategorize etme ödevleri Wernicke için, eylem-obje isimlendirme, şekillerin, renklerin, kelimelerin uzamsal bellek ödevleri sağ-sol DLPFC için, şekil ve kelimelerin uzamsal dikkat ödevleri ise PSAC için uygulanmış. 6 hafta ve haftada 5 gün toplam 30 seans online rTMS 10 Hz' lik protokolle uygulanmış. Haftanın 1, 3 ve 5. günleri Broca, Wernicke ve sağ DLPFC uyarılırken 2 ve 4. günleri ise sol DLPFC ile sağ-sol PSAC ve bir seansta yalnızca üç beyin bölgesi hedeflenmiş. Tedavi protokolü başlamadan 2 hafta evvel, tedavi bitişinden hemen ve 6 hafta sonra olmak üzere üç değerlendirme testi gerçekleştirilmiş. Sonuç olarak ADAS-COG skorları tedavi sonrası değerlendirmelerde sham grubuna göre anlamlı derecede farklılık göstermiştir. MMT'de başlangıca kıyasla uygulanan diğer iki test anlamlı derecede farklılık göstermezken, yalnızca hafif Alzheimer hastalarında tedaviden 6 hafta sonra uygulanan testte istatistiksel anlamlılık yakalanmış. GDÖ skorları tedavi grubunda

anlamlılık göstermezken, sham grubunda tedaviden hemen sonra uygulanan testte anlamlılık göstermiş. CGIC skorları ise tedaviden hemen sonraki testte shama göre anlamlı çıkarken, 6 hafta sonra uygulanan testte ise anlamlı çıkmamıştır (136).

Hafif-orta dereceli 30 Alzheimer hastası (17 rTMS, 13 sham grubu) ile yürütülen diğer bir çalışmada, manyetik alan uygulama bölgesi 10-20 elektroensefalografi (EEG) sistemine göre parietal P3/P4 ve posterior temporal T5/T6 olarak belirlenmiş. Manyetik tedavi hastalara 20 Hz' lik protokolle 6 hafta, toplamda 30 seans uygulanmış. Hastalar 10 dakikalık seanslar sonrası 20-40 saniyelik kognitif ödevleri yapmışlar (off-line çalışma). Değerlendirme ölçütü olarak tedavi başlangıcından 2 hafta önce, tedaviden hemen sonra ve tedaviden 6 hafta sonra MMT, MoCA ve İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) testleri uygulanmış. Test sonuçları sham grubuna göre çalışma grubundaki tüm hastalarda özellikle de hafif dereceli Alzheimer hastalarında kognitif fonksiyonlar, bellek ve dil seviyesinde gelişme olduğunu ortaya koymuştur (137).

#### **4.7.4. Nörogörüntüleme ile Nöromodülasyonun Birlikte Kullanılması**

Beyin aktivitesindeki lokal değişikliklerin beynin uzak ancak fonksiyonel olarak ilişkili bölgelerini nasıl etkilediğine dair anlayışımız, nörogörüntüleme ve nöromodülasyon yöntemlerindeki ilerlemelerle gelişme göstermektedir (138). Örneğin fokal beyin lezyonu olan inme hastalarında kognitif bozukluklar, çoğunlukla hasarın olduğu merkezle doğrudan ilişkili değildir (139). Buna ek olarak depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik ve nörolojik durumların çoğu, fonksiyonel olarak nöral ağların bütünlüğünün bozulmasıyla yakından ilişkilidir. Dolayısıyla TMS ve transkranyal doğru akım stimülasyon (tDCS) gibi invazif olmayan beyin uyarım yöntemleri aracılığıyla işlev halindeki beyin süreçlerinde değişiklik yapılabilir. Bu uyarım teknikleriyle lokal nöral aktivitenin değiştirilebilmesi, nöral ağlardaki bozukluğun modüle edilebilmesi açısından faydalı olabilir (138).

Beynin istirahat durumuna ait aktivite spontan şekilde dalgalanma gösteren kan oksijen düzeyine bağımlı (BOLD) bir sinyal oluşturmaktadır. Dolayısıyla

dinlenme durumu fMRG verisi analiz edilerek beyin bağlantısallığı tespit edilebilir. Buna benzer şekilde TMS kullanılarak yine beyin bağlantısallığına dair fikir edinmek mümkündür. Motor alana uygulanan tekli atımların kontralateral taraftaki kasta bir motor uyarılmış potansiyel oluşturması buna basit bir örnektir. TMS, uyarım bölgesi dışında bulunan alanları beyne yayılmış ağsal yapıyı etkileyerek bir şekilde uyarır (96). TMS' nin terapötik ve davranışsal etkileri, söz konusu yayılmış beyin ağını modüle etmesinden kaynaklanmaktadır. TMS' nin bu etki potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda, uyarım işlevi dışında beyin bağlantısallığını ölçen güçlü bir alet olarak da kullanılabilirdiği düşünülebilir. Beyin bağlantısallığını ölçmek için ayrıca dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık MRG verisi ile TMS, MR cihazına uyumlu TMS cihazları sayesinde kombine edilebilir. Bu sayede TMS' nin etki ettiği beyin ağı yapısı eş zamanlı olarak fMRG ile analiz edilir ve beyin bağlantısallığı ölçülebilir (140).

İnvazif olmayan beyin uyarımlarının uygulama lokalizasyonunu belirlemek, etki mekanizmasını göstermek ve uygulama sonrası fonksiyonel aktivite artışı ya da azalışı olan bölgeleri tespit etmek için nörogörüntüleme en iyi seçenektir. Tez çalışmamızda uygulama lokalizasyonu tespit etmede hippokampusün kortekste en yüksek fonksiyonel bağlantılı olan alanı fMRG bağlantısallık analizi ile tespit ederek uygulamayı bu lokalizasyona gerçekleştirmeyi hedefledik.

#### **4.7.5. Alzheimer Hastalığının N-Asetil Aspartat (NAA), Kreatin (Cr) ve Kolin (Cho) Metabolitleri ile İlişkisi**

Metabolitlerde bulunan hidrojen atomları dışarıdan uygulanan harici bir manyetik alan içerisinde farklı frekanslarda titreşir. Bu titreşimler manyetik rezonans pikleri biçiminde ekrana yazdırılır. Böylece manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), manyetik rezonans görüntüleme aracılığıyla incelenen dokunun biyokimyasal yapısı ile karakterini bir grafikte spektrumlar halinde gösterebilmektedir. Spektrumda ortaya çıkan her pik, incelenen bölgedeki kimyasal metabolit miktarıyla orantılıdır. Bu piklerin altında kalan alanın hesaplanmasıyla hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğu tespit edilebilir (141). MRS çalışmalarında özellikle odaklanılan metabolitler N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr) ve kolindir (Cho). AH ve sağlıklı

kontrollerin beyin örneklerinin karşılaştırıldığı 1992 yılında yapılan bir otopsi çalışmasında, NAA seviyesinin Alzheimerlı beyinlerde çok daha düşük olduğu bulunmuş ve düşük seviyedeki NAA' nın AH patolojisindeki plak ve yumak yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). NAA mitokondride üretilen bir nöral markerdir (143). NAA seviyeleri nöral bütünlüğün sağlanmasında görev alır. Alzheimer hastalarının beyin korteksinde NAA seviyesinde düşme olması, aslında nöron yoğunluğunun azalması ile ilişkilidir denebilir (144). NAA' nın nöral işlevler için önemli bir metabolit olduğu kafa travması, nöbet ya da koroner bypass ameliyatı geçirenlerde seviyesinin azalmasından da çıkarılabilir (145).

Metabolitlerin oransal değişimlerini ele alacak olursak, Alzheimer hastalarında NAA/Cr oranının superior temporal lob ve posterior singulat kortekste kontrollere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak benzer düşüş MCI hastalarında gözlenmemiştir (146). Buna ek olarak medial oksipital alandaki patoloji AH' nin son dönemlerinde ortaya çıktığından, NAA/Cr oranı diğer alanlarda azalmasına rağmen oksipital lobda hastalığın son zamanlarına kadar bir düşüş gözlenmez (147). Cho metabolitinin AH' a etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada Cho konsantrasyonunun Alzheimer hastalarında sağlıklılara göre değişiklik göstermediği bildirilmiştir (148). Diğer bir çalışma ise Cho/H<sub>2</sub>O oranının Alzheimer hastalarının medial temporal loblarında azaldığını ortaya koymuştur. Beyinde bulunan Cho yoğun fosfolipid içermektedir. Hücre membranında da yoğun fosfolipid olduğu göz önünde bulundurulduğunda, membran yıkımının Cho piklerini artırdığı söylenebilir (149). Alzheimer hastalarında söz konusu fosfolipid membran tabakası yıkımı, azalan asetilkolin seviyesini Cho üreterek telafi etme çabasıyla ilişkilendirilmiştir (149). Buna benzer olarak Alzheimer hastalarında Cho/Cr oranının ciddi biçimde düştüğü, muhtemelen bunun yine asetilkolin telafi mekanizmasından ötürü fosfolipid yıkımıyla alakalı olduğu düşünülmüştür (150). AH' a doğru progresyon gösteren amnestik MCI' lılarda Cho/Cr oranı yüksek seviyelerde seyrederek. Ancak kognisyon korunursa bu oran düşer (151). AH' nin temporal korteksteki progresyonu NAA/Cr düşüşü ve Cho/Cr yükselişi ile karakterizedir (146). Alzheimer hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hippokampüsteki Cho/Cr oranının azalmasıyla hastaların klinik niteliklerinde gelişmeler olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak AH' de Cho/Cr

seviyesini değerlendirmenin biraz tartışmalı olduğu sonucuna varılabilir (152). NAA/Cho ve NAA/Cr oranının ele alındığı başka bir çalışmada, demans ve Alzheimer gruplarında bu iki metabolit oranının MCI' lılara ve normal sağlıklı gruplara göre azaldığı ortaya koyulmuştur (153).

Tez alışmamızda, TMS uygulamasının oluşturduğu etkinliğin hastalık sürecini modifiye edebilecek şekilde nöral tamir mekanizmalarını da etkileyip etkilemediğini ortaya koyabilmek için hippokampüsü hedefleyerek MRS görüntüleri aldık. NAA gibi beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) (154) yanında, Cr, Cho metabolitleri ve bunların oranlarının artış-azalışını MRS üzerinden ortaya koymayı amaçladık.

Sonuç olarak bu tez araştırmasında, AH' de klinikte gözlenen en temel semptomlardan olan bellek fonksiyonlarındaki bozulmaların durdurulması ya da düzeltilmesine yönelik TMS tedavisinin kullanılmasını hedefledik. Söz konusu bu hedef doğrultusunda, şimdiye kadar bu tarz nörodejeneratif hastalarda yürütücü işlevler ile dikkat fonksiyonlarını regüle etmek için kullanılmış DLPFC' yi uyararak TMS çalışmalarından farklı olarak, biz lateral parietal korteksi uyarılmayı düşündük. Çünkü Wang ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerde hippokampüsü lateral parietal kortekse uygulanan TMS üzerinden etkileyerek bellek fonksiyonlarındaki gelişmeleri fMRG ve nöropsikometrik testler aracılığıyla tespit etmişti (2). Literatürde Alzheimer hastalarında özellikle episodik bellek işlevlerini hippokampal uyarım üzerinden modüle etmeye yönelik çalışma bulunmamaktadır. TMS' nin direkt olarak hippokampüsü uyarma gücünün olmayışı bu sonucunun ortaya çıkışındaki muhtemel ana sebeptir. Söz konusu bu etkiye uyarılan lokalizasyondan tamamen farklı bir bölgede aktivite artışı görülmesini örnek olarak verebiliriz. Ancak bu aktivitenin beyinde uyarım bölgesi dışına yayılım süreci tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni ise yayılım sürecini gösterebilecek bağlantısallık çalışmalarının oldukça az olmasıdır. Ayrıca TMS tedavisinin oluşturduğu değişikliğin hastalık sürecini de modifiye edebilecek nöral tamir mekanizmalarını etkileyip etkilemediği kurup kurmadığı sorusuna yönelik bir yaklaşım da literatürde bulunmamaktadır. Dolayısıyla bütün bu sebepler bizi, Wang' ın sağlıklı insanlar üzerinde gerçekleştirdiği TMS

çalışmasından esinlenerek, Alzheimer hastalarında sol hipokampusu uyarmayı hedefleyen tez çalışmasını yapmaya sevk etti.

TMS çalışmalarında uyarılan bölgenin bilişsel işlevler üzerinde ne gibi sonuçlara yol açtığı davranışsal olarak nöropsikometrik testler ile değerlendirilmektedir. Ancak TMS' nin beyinde tam olarak nereyi etkinleştirdiğini denetlemek ya da beyin bağlantısallığına olan etkisini tespit etmek amacıyla fMRG analizine ihtiyaç vardır. Alzheimer hastalarında DLPFC' ye uygulanan rTMS tedavisinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada tedavinin başlangıcından önce, tedavinin bitişinden hemen ve 4 hafta sonra fMRG çekimleri yapılmıştır. Bu çekimler esnasında motor, kelime, dil ve eylem ödevleri kullanılarak hastaların TMS tedavisi değerlendirilmiştir (120). Biz çalışmamızda fMRG üzerinden değerlendirmeyi, yalnızca dinlenme durumu aktivitesini analiz ederek yaptık. Bu değerlendirmede, TMS' den sonra TMS öncesine göre hangi lokalizasyonlarda aktivite artışı olduğunu tespit etmeyi ve hastalarda TMS ile oluşan uzun süreli etkileri belirlemeyi amaçladık.

Tez çalışmamızda diğer Alzheimer-TMS çalışmalarından farklı olarak TMS uygulama lokalizasyonunu, her hastaya özgü bir hedef koordinat belirleyerek lateral parietal korteks olacak şekilde seçtik ve geniş bir değerlendirme için 46 parametrenin ölçüldüğü tam batarya nöropsikometrik testler kullandık. Literatürdeki Alzheimer-TMS çalışmalarında beyin bağlantısallığı ve beyindeki metabolitlerin değişimlerine dair araştırma bulunmamaktadır. Bundan dolayı biz de çalışmamızda Alzheimer hastalarına TMS tedavisinden önce ve sonra alınan fMRG ile beyin bağlantısallık analizi yaptık ve çektiğimiz MRS görüntüleri üzerinden de metabolit değişimlerini belirledik. Böylelikle TMS' nin olası etkilerini değerlendirmede nöropsikometrik testler dışında iki farklı yöntemi ele almış olduk.

## **5. MATERİYAL VE METOD**

### **5.1. Amaç**

Alzheimer tanısı konmuş bireylerin lateral parietal korteksine uygulanan rTMS' nin bellek fonksiyonlarına, fonksiyonel bağlantısallık ve hippokampal metabolizma üzerine olan etkisini değerlendirmek, bu yolla hastalığın tedavi ve seyrinin modifikasyonu üzerinde olası etkilerinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

### **5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer**

Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Kliniğinde gerçekleştirildi. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.10.2017 tarihinde 10840098-604.01.01-E.39987 sayı no ile alınan onayın ardından çalışmaya başlandı.

### **5.3. Çalışma Süresi**

Söz konusu çalışma 09.10.2017 ile 21.06.2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

### **5.4. Çalışma Katılımcıları**

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Kliniğine başvurup Alzheimer tanısı alan ve onam formunu imzalayan 56 ile 82 yaş aralığındaki 19 hasta (7 Erkek 12 Kadın) çalışmaya dahil edildi. Çalışma sürecinde gri bal enfeksiyon geçiren bir hasta ile TMS sonrası değerlendirmesi yapılamadan trafik kazası geçiren bir hasta çalışmadan tamamen çıkarıldı. Bir diğer hasta ise MR uyumu göstermediğinden hastanın verileri sadece NPT testleri üzerinden değerlendirildi. TMS tedavisi sonrası fMRG verisi alınan bir hastanın datasında, MR cihazından kaynaklanan ve düzeltilemeyen gradyan artefaktları gözlemlendiği için fMRG analizinden çıkarıldı ve hastanın yalnızca NPT verileri değerlendirildi. MRS değerlendirmesinde ise bir hastanın TMS öncesi görüntüleri teknik aksaklık nedeniyle düzgün alınamadı. Sonuçta MRS değerlendirmesi 14 (yaş ortalaması  $\pm$  SD = 70,78  $\pm$  8,1 ) kişi ile, fMRG

değerlendirmesi 15 (yaş ortalaması  $\pm$  SD = 70,1  $\pm$  8,2 ) kişi ile, NPT değerlendirmesi ise 17 (yaş ortalaması = 70,5  $\pm$  7,9) kişi ile gerçekleştirildi.

#### 5.4.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tanı kriterlerine göre Alzheimer tanısı almak
- 55 yaşın üstünde olmak
- Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği skorunun 1-2 aralığında olması

#### 5.4.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Onam vermemek
- Çalışma prosedürüne baştan sona kadar katılma imkanının bulunmaması (örn. başka şehirde yaşamak)
- Alkol/madde bağımlılığı ile geçirilmiş kafa travması öyküsünün bulunması
- Geçirilmiş ciddi inme ve başka nörolojik sekel bırakıcı hastalığın bulunması

### 5.5. Değerlendirme Araçları

#### 5.5.1. Kognitif Değerlendirme Testleri

Kognitif değerlendirme testlerinin ilki TMS uygulamasına başlanmadan önceki hafta yapıldı. TMS uygulaması bittikten 2 hafta sonra da kognitif değerlendirme testleri tekrarlandı.

##### 5.5.1.1. Nöropsikometrik Test Bataryası (EK 1)

- Kişisel ve güncel bilgilere dair farkındalığı ölçmek için;
  - **Kişisel Aktüel Bilgiler:** Kişinin kendi yaşı, doğum tarihi ile başbakan,



cumhurbaşkanı isimleri gibi güncel bilgilere dair 6 soru içermektedir.

- **Oryantasyon:** Kişinin zaman ve mekana dair farkındalığını değerlendirmek için yapılan testtir. Soru sayısı 6' dır (155).
- Dikkat işlevlerini ölçmek için;
  - **Sayı Menzili (İleri sayı menzili, Geri sayı menzili):** İleri sayı menziline kişiye bir saniye aralıklarla okunan rastgele sıralanmış rakam serisinin aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Bu seriler en az 3, en çok 8 rakamdan oluşur. Geri sayı menziline ise kişiden bir saniye aralıklarla okunan rakam serisini tersten tekrar etmesi istenir. Geri sayı menziline seriler en az 2, en çok 7 rakamdan oluşur. Bu iki testte kişinin arka arkaya yanlış yanıt vermesi durumunda test o dizide sonlandırılır. İleri sayı menzili testi ile dikkatin sürdürülme düzeyi tespit edilebilirken, geri sayı menziline ise çalışma belleği sürecinin yanında dikkati yönlendirme ve sürdürme becerisi tespit edilmektedir (156).
  - **Mental Kontrol (20' den 1 çıkararak sayma, Haftanın günlerini tersten sayma, Ayları tersten sayma, 1' den 40' a kadar 3 ekleyerek sayma, 100' den 7 çıkararak sayma):** Mental kontrol testlerinde süre tutularak kişinin kaç saniyede bu testleri gerçekleştirdiği saptanır. Test sürecinde yanlış söylenen ya da sayılan her madde not alınır (157).
- Yürütücü işlevleri ölçmek için;
  - **Stroop Testi:** Stroop testi 3 ayrı testten müteşekkildir. İlk testte, rastgele sıralanmış kırmızı-yeşil-mavi renkli 60 kutucuğun renklerinin sırasıyla söylenmesi istenir. İkinci testte, renk ve kelimeleri rastgele sıralanmış 60 kırmızı-mavi-yeşil renkli sözcüğün rengine dikkat edilmeksizin sırayla okunması istenir. Üçüncü testte ise yine renk ve kelimeleri rastgele sıralanmış 60 kırmızı-mavi-yeşil sözcüğün yazılma biçimine dikkat edilmeksizin yalnızca renginin sırayla söylenmesi istenir. Her bir testte süre tutulur,

yanlışlar ve spontan düzeltmeler not alınır. İkinci test ile üçüncü test arasındaki süre farkı belirlenir. Stroop testinde temel olarak dikkat işlevleri izlenir. Dikkate alınması gereken ve gerekmeyen uyarınları birlikte işleme becerisi ve bu işlemenin hızı tespit edilir. Test sayesinde kişinin çeldirici etki gösteren uyarınları yönlendirme becerisi ölçülebilmektedir (158).

- **Sözel Akıcılık (Meyve-isim testi, Semantik akıcılık için hayvan isimleri testi, Fonemik akıcılık için KAS testi):** Sözel akıcılık testleri ile temelde yürütücü işlevler, sözel bellek etkileşimi, söylenilmesi istenmeyen sözcüklerin inhibisyonu, işleme hızı, uzun süreli bellek ile çalışma belleği gibi süreçler değerlendirilir. Meyve-isim testinde kişinin önce bir meyve sonra bir insan ismi şeklinde bir dakikalık sürede aklına gelen sözcükleri söylemesi istenir. Hayvan isimleri testinde yine bir dakikalık sürede kişinin aklına gelen tüm hayvan isimlerini söylemesi istenir. KAS testinde ise yalnızca K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan sözcükleri birer dakikalık sürelerde söylenmesi istenir. Üç teste de perseverasyon ve yanışlar not alınır (159).
- **Soyut Düşünme (Atasözleri Yorumlama):** Bu testte kişiye okunan 3 veya 4 atasözünden ne anladığı sorulur ve kişinin bu atasözlerini yorumlaması istenir. Seçilen atasözlerinin cümle anlamı ya da mecaz anlamla yorumlanması bu değerlendirmenin ana ölçütüdür (160).
- **Benzerlikler:** Birbiriyle ilişkisi olan köpek-aslan gibi 10 adet ikişerli kelimenin en genel ortak özelliklerinin söylenmesinin istendiği testtir. Genel ortak özellikleri yerine daha spesifik bir benzerliğin söylenmesi soyutlama ve genelleme yeteneğinde kayıp olduğunu düşündürmektedir (160).
- **Saat Çizme Testi:** Saat çizme testinde kişiden saat olarak tasarladığı bir çember çizerek içine doğru şekilde numaraları ve saat 11:10 olacak şekilde akrep ve yelkovanı yerleştirmesi istenir. Bu testte sıralama, görsel motor işlevler ile planlama ve soyut düşünme süreçleri değerlendirilmektedir (161).

- Bellek işlevleri için;

- **Görsel Bellek Testi:** Geometrik şekillerin olduğu 3 kart deneklere gösterilir ve deneklerin akıllarında kalanları kağıda çizmeleri istenir. Birer şeklin olduğu ilk 2 kart deneklere 10' ar saniye boyunca gösterilirken, 2 geometrik şeklin olduğu 3. kart deneklere 13 saniye boyunca gösterilir. Anlık bellek, görsel öğrenme, algı ve motor kabiliyetlerin değerlendirdiği bu testte 30 dakika sonra deneklerden daha önce gösterilen kartlardan akıllarında kalanları tekrar kağıda çizmeleri istenir. Hatırlanamayan öğeler var ise farklı şekillerin arasına karıştırılmış hatırlatma kartı gösterilerek, deneklere hangisinin daha önce görüldüğü sorulur. Böylece görsel uzun süreli bellek süreci de değerlendirilmiş olur (162).
- **Mantıksal Bellek Testi:** Bu testte deneklere bir hikaye ya da gazete haberi okunarak dinlemeleri sağlanır. Ardından deneklerden hatırladıklarını anlatmaları istenir. 24 kelime puanı üzerinden değerlendirilen testte, her bir doğru kelimeye 1 puan verilir. 30 dakika sonra denekten yine aynı hikayeye dair hatırladıklarını anlatması istenerek uzun süreli bellek işleyişine dair skorlama yapılır (162).
- **Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST):** Testi gerçekleştiren kişi, deneğe 15 farklı kelimeyi tane tane yavaş sayılabilecek bir hızda 10 kez okur. Her bir okuma denemesi sonunda denekten hatırladıkları kelimeleri söylemesi istenir. Söylenen kelimeler not alınır. İlk denemede söylenen sözcük sayısı SBST anlık belleği oluşturur. Bu 10 deneme sonunda deneğin söyleyebildiği sözcük sayıları toplanarak toplam öğrenme skoru belirlenir. SBST' nin bu ilk bölümüyle anlık bellek, kısa süreli serbest hatırlama, geri çağırma, bilginin öğrenilmesi gibi süreçler değerlendirilmektedir. Test bittikten 30 dakika sonra deneğe hatırladığı kelimelerin neler olduğu sorulur. Hatırlayamadığı kelimeler için farklı bir liste okunarak daha önce aşına olduğu sözcükleri tanıması istenir. Böylece gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma işlevleri de değerlendirilmiş olur (162).

- Dil işlevlerini ölçmek için;
  - **Boston Adlandırma Testi:** Test yapılacak kişiye sırayla 31 tane resim göstererek kişiden bunları adlandırması istenir. Adlandırmakta zorluk yaşanan ögeler için fonemik ve semantik ipucu verilerek kişiden tekrar denemesi istenir. Adlandırılmayan, sadece işlevi söylenen ya da parafazik bir söyleme tabi tutulan ögeler not alınır. Bu testle adlandırma yeteneği üzerinden dil becerileri değerlendirilir (163).
  
- Görsel mekansal işlevler için;
  - **Benton Yüz Tanıma Testi:** Yüz tanıma fonksiyonu kompleks bir süreçtir ve fusiform yüz alanı genel olarak bu süreçten sorumludur (164). Bu testte, deneğe gösterilen bir kişinin yüz fotoğrafını, 6 farklı fotoğraf arasından seçmesi istenir. Testin sonraki aşaması biraz daha zorlaştırılarak, bir kişinin fotoğrafının farklı açılardan çekilmiş 6 fotoğraf içerisinde 3 fotoğrafla eşleştirmesi istenir. Yanlış eşleştirmeler kayıt altına alınır ve puanlanır (165).
  - **Şekil Kopyalama:** Test gerçekleştirilen kişiye basit ve kompleks 5 adet geometrik şeklin olduğu bir A4 kağıt verilir. Test yapılan kişiden aynı kağıda şekilleri sırasıyla çizmesi istenir ve çizim sonuçlarına göre skorlama yapılır.
  
- Davranışsal durum ve duygu durumunu belirlemek için;
  - **Geriatrik Depresyon Ölçeği:** Yaşlı bireylerin depresyon sürecinde olup olmadığını saptamak için kullanılır. Ölçek cevabı “evet” ya da “hayır” olan 30 sorudan oluşur. Test yapılacak bireye eğitim durumuna göre sorular yüksek sesle sorularak cevaplaması ya da test kağıdı verilerek bireyin kendisinin cevaplaması istenir. Otuz puan üzerinden değerlendirilen testte 0-10 normal, 10-19 hafif depresyon, 19 ve üzeri şiddetli depresif duygu durumunu ifade etmektedir (166).
  - **Nöropsikiyatrik Envanter:** Bu envanter hastanın kendisine değil hasta

yakınına uygulanır. Envanterin içeriği hezeyan, halüsinasyon, ajitasyon/saldırganlık, depresyon/disfori, apati/kayıtsızlık, disinhibisyon, iritabilite, anormal motor davranış, uyku/gece davranışları, iştah ve yeme değişmelerinden oluşan 12 parametreden ibarettir. Hasta yakını hastada bu davranışsal bozukluklardan hangisinin olduğunu ve var olan bozukluğun şiddet derecesini belirler. Bunun yanında hastanın olası davranışsal durumunun hasta yakınına ne kadar sıkıntı verdiği de bu test aracılığıyla belirlenir (167).

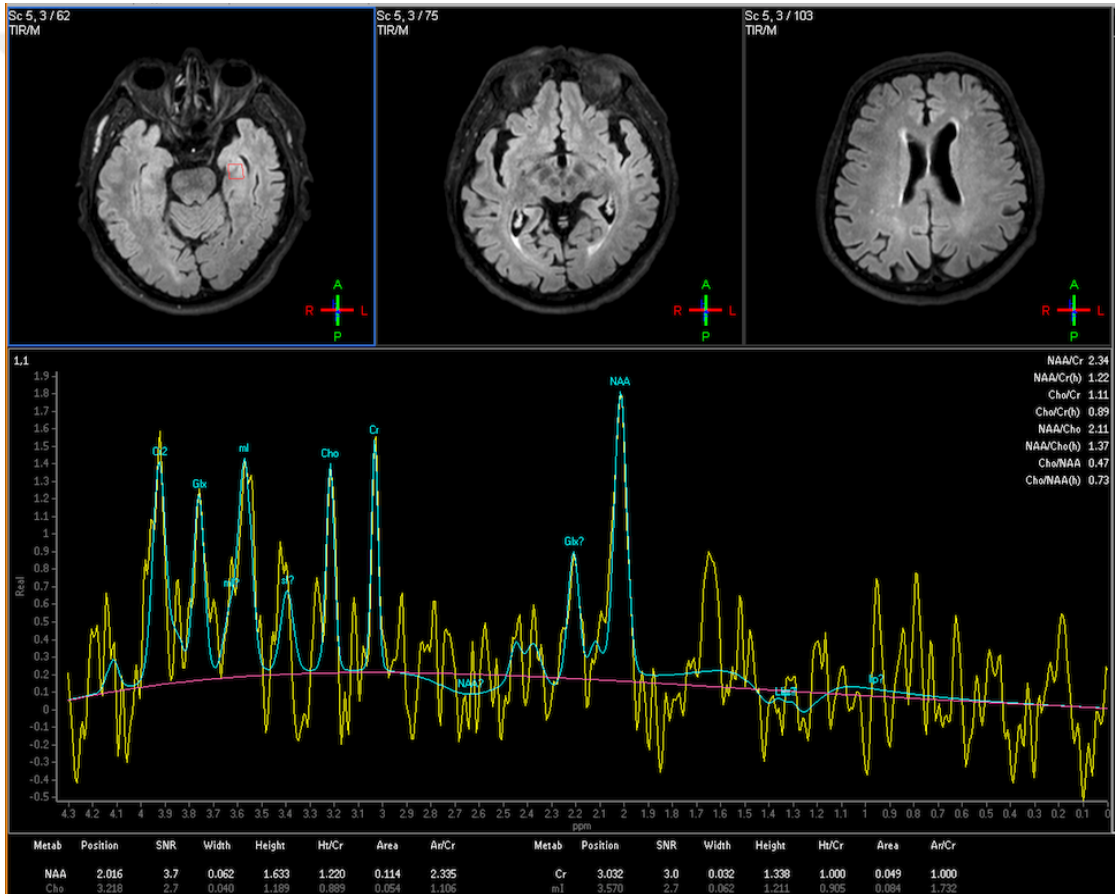
- Demans düzeyini ve genel kognitif durumu belirlemek için;

- **Mini Mental Durum Testi (MMT):** Kognitif bozulmayı ölçmek, zaman içerisinde meydana gelen kognitif değişimleri takip etmek ve kullanılan terapötik ajanların etkisini değerlendirmek için bu test ideal ve kolay bir seçenektir. MMT testi yukarıda bahsettiğimiz testlerin (oryantasyon, kayıt belleği, dikkat, hesaplama ve dil işlevleri) küçük bir özetini içermektedir. Dolayısıyla test yapılacak bireyin genel durumuna dair hızlı bir değerlendirme imkanı sunar (162).
- **Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR):** Demansiyel kognitif yıkımı derecelendirmek amacıyla yapılan bir testtir. Testin sorularında birinde hasta yakınından alınan yakın geçmişteki bir olay bilgisi hastaya ipuçları şeklinde verilerek hatırlatılmaya çalışılır. Testte kişisel bilgiler, oryantasyon ve bellek ile ilgili sorular hastaya, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı, hobiler ve kişisel bakım soruları ise hasta yakınlarına sorularak değerlendirme gerçekleştirilir. Derecelendirme skorları 0 ile 2 arasında değişir (168).

### 5.5.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Çalışmaya katılan hastaların manyetik rezonans spektroskopisi verileri, TMS uygulamasından önceki hafta ve TMS' den 2 hafta sonra alındı. MRS görüntüleri Philips Achieva 3 Tesla MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) ile

alındı. MRS çekim süresi 5-7 dakika arasında değişkenlik gösterdi. Tek vokselle çekimin alındığı MRS görüntülerinde sol hippocampal alanın belirlenmesi transvers kesitte yapıldı. Çekim parametreleri TR 2000, TE 57 ms, ACQ voksel MPS 10/10/15 mm, FOV 230 x 190 mm (RLxAP), voksel boyutu 10 x 10 mm, kesit kalınlığı 15 mm, VOI boyutu 110 x 100 mm, spektral BW 2000 Hz, yapılandırma matrisi 24 Hz olarak belirlendi. Grafikte metabolit tepeleri altında kalan alanın integrali metabolit seviyesini göstermektedir. MRS yazılımı üzerinden sol hippocampusteki N-asetilaspartat (NAA), kreatin (Cr) ve kolin (Cho) seviyeleri ve NAA/Cr, NAA/Cho ve Cr/Cho oranları elde edildi.



Şekil 5.1. Bir denekte sol hippocampüste tek vokselle spektroskopi görüntüsü ve değerleri

### 5.5.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Hastaların fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi Philips Achieva 3 Tesla MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) ile yapıldı. Hasta MR içerisinde pozisyonlandıktan ve kalibrasyon çekimleri tamamlandıktan sonra fonksiyonel görüntüleme için dinlenme durumu aktivitesi kaydedildi. Bu çekim sırasında hastalardan gözlerinin açık olması ve hareketsiz durmaları istendi. Yaklaşık 12 dakika süren çekim sırasında 300 hacim görüntüledi (TR 2230 ms, TE 30 ms, FA 77°). Fonksiyonel görüntüleme sonrasında fieldmap ve T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüler alındı. Dinlenme durumu fMRG parametreleri single-shot echo planar görüntüleme sekansı ile EPI faktör (51), (TR/TE: 2230/30 ms), FOV 240 x 240 x 140 mm (RLxAPxFH), voksel boyutu 3 x 3 mm, kesit kalınlığı 4 mm, flip açısı 77° ve kesit sayısı 35 olarak belirlendi. Sagittal 190 kesit alınmış anatomik T1 görüntüsü için çekim parametreleri; (TR/TE: 8.1/3.7), FOV 256 x 256 x 190 mm (FHxAPxRL), voksel boyutu 1 x 1 x 1 mm olarak belirlendi. Transvers alınan fieldmap protokolü parametreleri TR 20 ms, TE1/TE2 sırasıyla 2.3/4.6 ms olarak belirlendi; diğer parametreler fonksiyonel görüntüleme ile aynıydı. Faz ve genlik değerleri cihaz üzerinde hesaplanarak tek bir görüntü halinde aktarıldı. Fonksiyonel ve anatomik MR çekimleri ve MRS protokolünün MR cihazı içerisinde tamamlanması 50 dakika sürdü. TMS öncesinde alınan T1 ağırlıklı anatomik görüntü fMRG analizinin yanı sıra, TMS uygulamasında lokalizasyonun belirlenmesi için TMS nöronavigasyonunda da kullanıldı.

#### 5.5.3.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

fMRG analizleri FMRIB FSL (ver.5.0.10, <https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) yazılım araçları ile Linux Mint 18.3 Sylvia işletim sistemi üzerinden gerçekleştirildi. Analiz öncesi DICOM tek kesit görüntüleri olarak MR cihazından alınan ham veriler sonraki işleme aşamaları için dcm2niix (ver. v1.0.20170724) yazılım aracı ile NIFTI dosya formatına çevrildi. Nifti dosya formatına dönüştürülen verilerden fmap1, fmap2, resting, T1w ve T2w olarak adlandırıldı. MR görüntüleri dönüştürüldükten sonra FSL FSLEyes aracı ile katılımcılardan kaynaklanan hareket artefaktları, cihazdan kaynaklanan sinyal bozulmaları ve deneklerin beyinlerinde gözlenebilecek yapısal

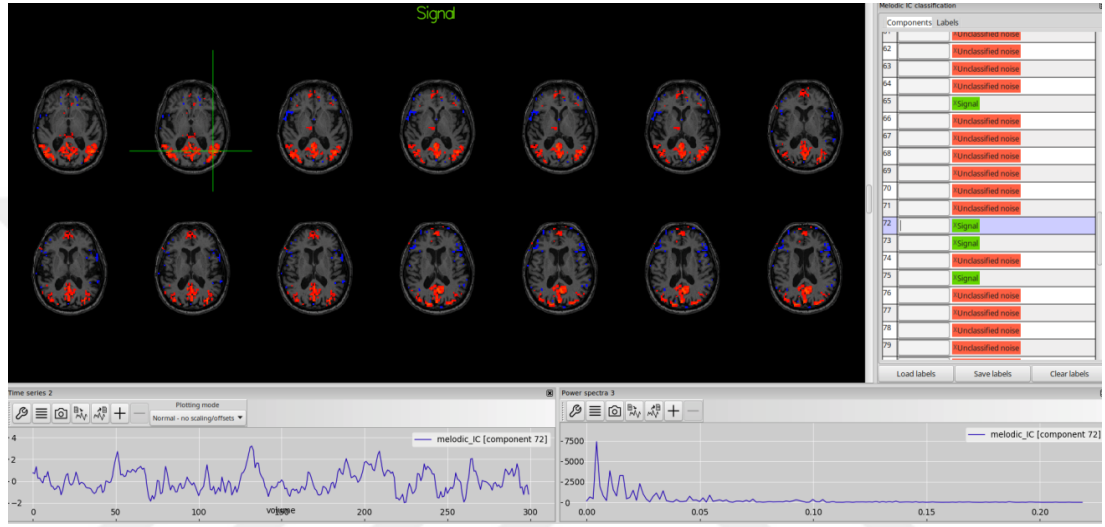
lezyonlar bakımından gözle kontrol edildikten sonra ön-işleme aşamalarına geçildi.

1. İlk aşamada beyin ve beyindışı dokuların birbirinden ayrılması ve biasfield düzeltmesinin uygulanması amacıyla FSL fsl\_anat scripti kullanıldı.
2. Doku inhomojenitelerinden kaynaklanan susceptibility artefaktlarını düzeltmek ve sinyal kaybı olan bölgeleri işaretlemek için fieldmap verilerinden işleme sırasında kullanılacak düzeltme dosyaları oluşturuldu.

FSL FEAT aracı ile ön-işleme aşamaları bütün denekler için topluca gerçekleştirildi. Ön-işleme aşamalarında fonksiyonel dinlenme durumu görüntüleri, çekimin ortasında yer alan 150. hacime eşlenerek çekim sırasında oluşan hareket artefaktlar 3 eksen ve 3 düzlemde düzeltildi. Fonksiyonel verilerdeki genel vücut/baş hareketi, solunum ve kardiyovasküler kaynaklı beyin dokusu yer değiştirmeleri ve cihaza bağlı yavaş sinyal dalgalanmalarının temizlenmesi amacıyla yüksek geçirgen filtre değeri dinlenme durumu ağlarının gözleendiği 0,01-0,1 Hz aralığının altında kalan 150 sn (0,006 Hz) olarak belirlendi. Effective echo spacing 0,425 ms olarak hesaplandı. Fonksiyonel verilerin yumuşatılması ve verilerin istatistik bakımından normal dağılımının sağlanabilmesi için uygulanan yumuşatma değeri 3 mm olarak belirlendi. Katılımcıların fonksiyonel verileri FSL FLIRT aracı kullanılarak BBR (boundary based registration) yöntemiyle kendi T1 görüntülerine hizalandı. Katılımcıların T1 ağırlıklı anatomik görüntüleri MNI152 standart beyin görüntüsüne FSL FNIRT aracı kullanılarak doğrusal olmayan bir dönüşümle hizalandı. Bu iki aşamadan elde edilen dönüşüm matrisleri kullanılarak tek bir aşamada, fonksiyonel verilerin grup analizi için standart anatomik görüntüye hizalanması sağlandı. FSL MELODIC ICA aracı ile bağımsız bileşen analizi (ICA-independent component analysis) gerçekleştirildi. ICA bileşenlerinin zaman seyirleri, frekans içeriği ve beyinde mekansal dağılımları FSL FSLEyes aracıyla görselleştirilerek gözle değerlendirildi (Şekil 5.2). Bu bileşenlerden 0,1 Hz' in üzerinde frekans içeriğine, dikensi ve hızlı değişimlere sahip olan, beyin korteksi ve derin beyin yapıları dışında dağılım gösteren ve dağılımları bilinen sinyal gürültüleriyle uyumlu olanlar artefakt olarak işaretlendi. Gürültü veya sinyal



ayrımında kesin karar verilemeyen bileşenler sinyal olarak kabul edildi. Bu artefakt bileşenleri FSL fsl\_regfilt aracı ile fonksiyonel verilerden temizlendi. Katılımcının kendi native düzleminde işlenen ICA verileri temizlendikten sonra daha önceki dönüşüm matrisleri kullanılarak standart düzeleme dönüştürüldü ve sonraki aşamalarda TMS uygulamasının yapılacağı bölgenin tespitinde ve dinlenme durumu ağları analizinde kullanıldı.

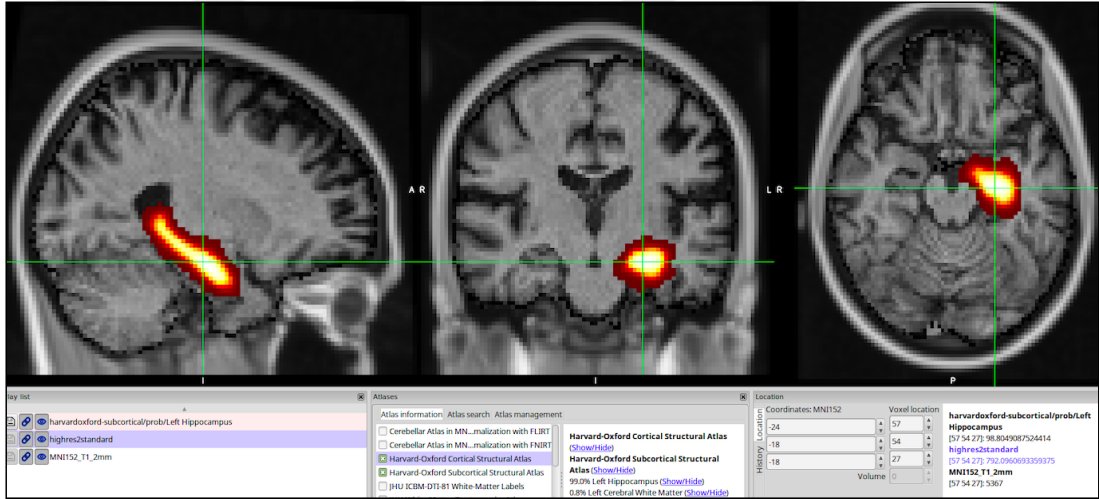


Şekil 5.2. Bir denekte dinlenme durumu aktivitesi ICA bileşeninin zaman serisi (sol alt), frekans içerği (sağ alt) ve mekansal dağılımı (sol üst) gösterimi.

Hippokampüsün TMS ile doğrudan ve izole uyarımı, yüzeyden uygulanan manyetik alan uyarım gücünün yüzeyden uzaklaştıkça hızla azalması nedeniyle mümkün değildir. Bu nedenle, hippocampüsün TMS ile izole uyarımının dolaylı olarak gerçekleştirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda, Wang ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde kortikal TMS uyarımı ile hippocampüsün dolaylı olarak uyarılabildiğini gösteren çalışmalarında geliştirdikleri protokolü (2) kullandık. Bu yöntemde, TMS öncesinde kaydedilen dinlenme durumu verilerinde çekirdek bazlı [seed based] analiz ile sol anterior hippocampüsteki fonksiyonel aktivitenin sol hemisferde en fazla bağlantısallık gösterdiği korteks bölgesi araştırıldı ve TMS uygulaması için hedef olarak seçildi.

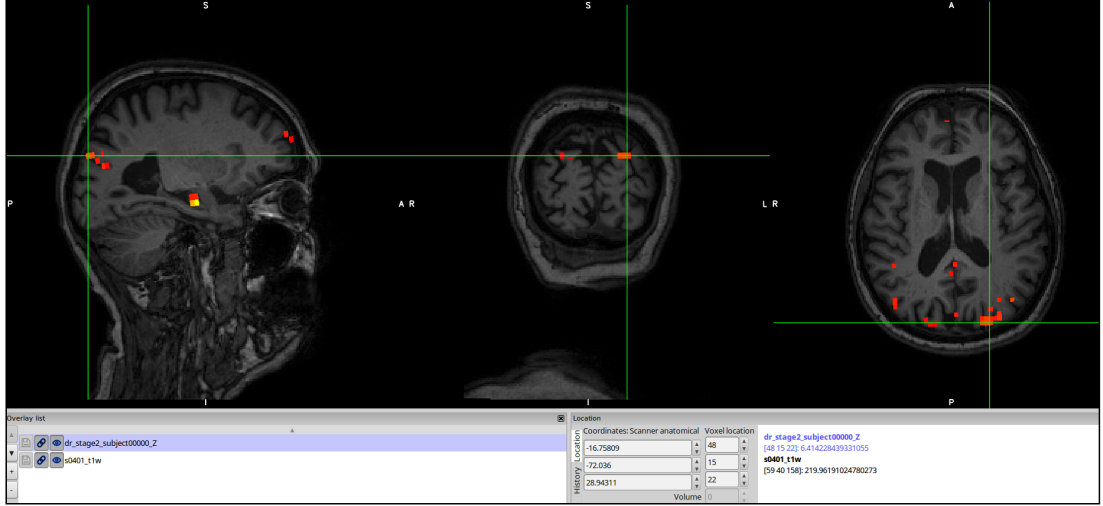
Hippokampüs-korteks bağlantısallığın belirlenmesi için her bir katılımcının standart düzlemdeki verilerinde Wang ve arkadaşlarının (2) belirttiği -21, -18, -18 (x,

y, z) üç boyutlu koordinatına (voksel lokasyonu ise 57, 54, 27) 3 milimetre küplük bir maske yerleştirildi (Şekil 5.3). Oluşturulan maske standart düzlemden katılımcı için native düzleme dönüştürüldü. Maskenin içindeki voksellerin zaman serilerinden ortalama zaman serisi elde edildi. Sol anterior hippocampus fonksiyonel aktivitesine karşılık gelen bu ortalama zaman serisi ile tüm voksellerin bağlantısallığını hesaplamak için FSL dual\_regression aracı kullanıldı ve zaman serileri arasındaki korelasyon hesaplandı. Analiz sonucunda ortaya çıkan korelasyon haritalarında sol parietal kortekste gözlenen ve en yüksek korelasyona sahip olan voksel kümesinin koordinatı TMS uygulamasının yapılacağı hedef olarak belirlendi (Şekil 5.4). Belirlenen koordinatların TMS nöronavigasyonda kullanılabilmesi için native düzlemden Talairach düzlemine dönüşümü yapıldı.



Şekil 5.3. Çekirdek bazlı analiz için sol anterior hippocampüse konulan maskenin örnek bir T1 beyin görüntüsünde gösterimi.

Ayrıca hippocampus maskesi içerisindeki ortalama fonksiyonel aktivite seviyesi TMS öncesi ve sonrasında alınan fMRG verileri aracılığıyla karşılaştırıldı. Hippocampus TMS yoluyla uyarıldığında TMS uyarımı sonrasında fMRG aktivitesinde artış olacağı varsayıldı.



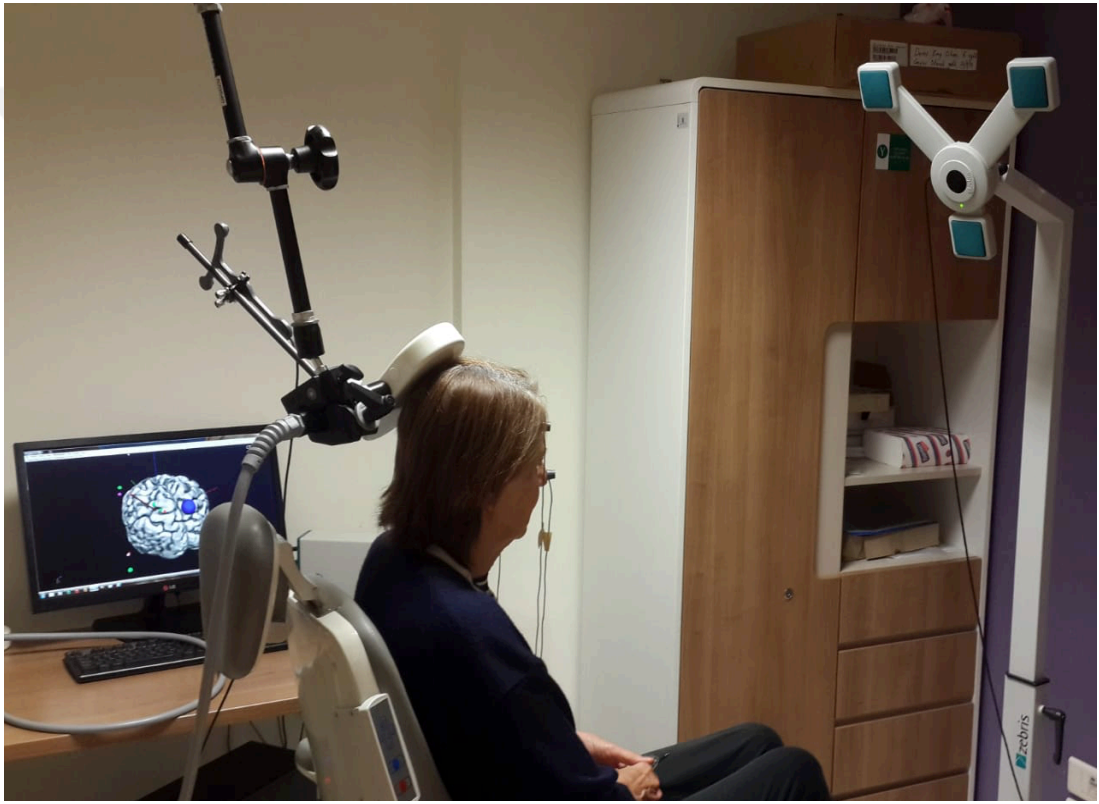
Şekil 5.4. TMS uygulaması yapılacak korteks bölgesinin koordinatının tespiti

TMS uygulaması öncesi ve sonrasında tüm fonksiyonel veriler toplanıp ön işlemleri tamamlandıktan ve artefaktlardan temizlendikten sonra fonksiyonel veriler FSL applywrap aracı ile standart düzleme dönüştürüldü. Grup düzeyinde dinlenme durumu ağlarını saptamak ve bu ağlarda TMS uygulaması öncesi-sonrası farklılıkları belirlemek için grup düzeyinde 20 ICA bileşeni hesaplandı. ICA bileşenlerinin bireysel düzeyde zaman serileri FSL dual\_regression aracı ile iki aşamalı regresyon uygulanarak hesaplandı. Verilerin dağılımı permütasyon yöntemi (5000 defa) ile hesaplanarak TMS uyarımı öncesi ve sonrası verileri eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş p değerleri hesaplandı;  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı kabul edildi. Ayrı bir analizde veriden belirlenen ICA bileşenleri yerine atlastan seçilen hipokampus, posterior parietal korteks, precuneus, parahippokampal korteks ve fusiform girus yapıları aktiviteyi tanımlayan haritalar olarak kullanıldı. Bu bileşenler ile analizin son aşaması tekrarlandı ve kendi aralarındaki bağıntısallıkları hesaplandı.

#### 5.5.4. TMS Uygulama Protokolü

Manyetik uyarım Mag&More firmasının PowerMag Research 100 TMS cihazıyla, TMS uygulama bölgesinin hedeflenmesi ise Brain Innovation firmasının Brainvoyager TMS Neuronavigation sistemiyle gerçekleştirildi. Nöronavigasyon sisteminde 3 boyutlu beyin görüntüsü elde etmek için hastaların fMRG çekimlerindeki

T1 ağırlıklı görüntüleri kullanıldı. Bu görüntüler Power Mag for CMS20 yazılımı aracılığıyla açılarak 3 boyutlu anatomik beyin görüntüsü oluşturuldu. Nöronavigatörün TMS koili ile hastanın başı (beyni) arasındaki uzaysal konum iletişimi, ses dalgası yayan küçük aparatlar aracılığıyla nöronavigasyon yazılımına aktarıldı. Yazılım üzerinde uygulama bölgesi lokalizasyonu x,y,z koordinat düzleminde sayısal değer olarak yazıldı. Bu koordinat hipokampusün korteksle fonksiyonel bağlantısalığına bakılan fMRG analizi sonucu her hastaya özel olarak belirlendi.



Resim 5.1. TMS uygulama süreci ve ses dalgası aparatlarının yüze yerleştirilmesi

Manyetik alan uygulama şiddeti, primer motor korteks alanına kafatası üzerinden tekli manyetik atımlar yapılarak ve atım yapılan alanın kontrolateralindeki abductor pollicis brevis kasındaki aktivite gözlenerek tespit edildi. Söz konusu kastaki aktivite tespiti TMS cihazı ile bağlantı kurabilen özel bir elektromiyografi aparatıyla gerçekleştirildi.

Tedavi protokolü 8 biçimli koil aracılığıyla 2 hafta boyunca cumartesi pazar

hariç toplamda 10 seans olacak şekilde gerçekleştirildi. Her bir seansın 20 dakika sürdüğü uygulamalarda, manyetik atım frekansı 20 Hz, bir manyetik dizideki atım sayısı 40, bir dizideki manyetik atımların uygulama süresi 2 saniye ve diğer dizideki uyarımdan önce bekleme süresi 28 saniye olarak belirlendi (Wang et al. 2014). Bir seansta hastalara toplamda 1640 manyetik atımlık manyetik alan uygulandı.

#### **5.5.5. İstatistik Analizi**

NPT ve MR spektroskopisi verilerinin istatistik analizinde normal dağılım gösteren verilerde parametrik, normal dağılım göstermeyen verilerde ise nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Grubun tümünün tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesi için Eşleştirilmiş T-Testi ve Wilcoxon Testi SPSS yazılımı aracılığıyla yapıldı. fMRG analizinde ise FSL yazılımı üzerinde tek grup eşleştirmeli farklılığın hesaplandığı Eşleştirilmiş T-Test uygulandı.

Hastaların fMRG verilerinde her bireyin TMS öncesi ve sonrası hippocampus aktivitelerine bakıldığında, bazılarında bu bölgede aktivitenin arttığı, bazılarında ise azaldığı gözlemlendi. Bu doğrultuda hippocampusünde aktivite artışı olanlar bir grup, hippocampusünde aktivite azalışı olanlar ise diğer bir grup olarak belirlendi. Kayıp değerlere herhangi bir veri ataması yapılmadı.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Hastaların Demografik verileri ve Demans Seviyeleri

Çalışmamız 82-56 ( $70,5 \pm 7,9$ ) yaş aralığında 5 erkek 12 kadın toplamda 17 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yalnızca biri sol, diğerleri ise sağ el dominansına sahipti. Beş hasta yüksek öğretim, 1 hasta ortaokul, 11 hasta ilkököl eğitim düzeyindeydi. Hastaların klinikte değerlendirilen demans skorlarının ortalaması  $1,3 \pm 0,7$  idi.

Tablo 6.1. Hastaların demografik verileri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Eğitim	MMT TMS' den Önce	MMT TMS' den Sonra	CDR TMS' den Önce	CDR TMS' den Sonra
1	61	K	5	16	18	1	1
2	66	E	15			1	1
4	65	K	5	12	18	1	1
5	59	K	5		11	1	2
6	72	E	15	21	20	1	1
7	56	E	15	12	17	2	2
8	62	E	15	25	25	1	0,5
9	69	K	5	23	20	1	1
10	73	K	15	14	16	1	1
11	76	K	5	17	19	1	2
12	74	K	5	15	10	2	2
13	76	K	5	13	13	3	2
15	84	E	5	24	15	1	2
14	74	K	8	20	19	1	1
16	74	K	5	21	17	1	2
18	75	K	3		10	1	1,5
19	82	K	5		19	1	0,5
<b>Ortalama, Standart Sapma, Sayı</b>	$70,47 \pm 7,9$ (n=17)	5 Erkek 12 Kadın	5 lisans, 1 ortaokul, 11 ilkököl	$17,92 \pm 4,6$ (n=13)	$17,46 \pm 3,64$ (n=13)	$1,11 \pm 0,76$ (n=14)	$1,38 \pm 0,57$ (n=17)

Tablo 6.2. Hastaların hippokampal aktivite artış-azalış durumuna göre demografik veri, ilaç, CDR, MMT ve TMS uygulama lokalizasyonunun sıralanması

Hasta No	Hippokampal Aktivite	Uygulama Brodmann Alanı	Yaş	Cinsiyet	Eğitim	MMT	CDR	Hastaların Kullandığı İlaç
1	Artış	BA 7	61	K	5	16	1	Ebixa 10 mg 2x1
4	Artış	BA 7	65	K	5	12	1	Tebokan 80 mg 2x1
5	Artış	BA 7	59	K	5		1	Exelon 10 patch
8	Artış	BA 7	62	E	15	25	1	Exelon 5 patch
10	Artış	BA 7	73	K	15	14	1	Exelon 15 patch, Gingus Intens 120 mg 2x1
11	Artış	BA 7	76	K	5	17	1	Exelon 6 mg 2x1, Demax 10 mg 2x1, Gingus Intens 120 mg 2x1
14	Artış	BA 7	74	K	8	20	1	Tebokan 80 mg 2x1, Exelon 15 patch, Gingus Intens 120 mg 2x1
19	Artış	BA 39-19	82	K	5		1	Exelon 10 patch
2	Azalış	BA 19	66	E	15		1	Doneptin 10 mg 1x1, Tebokan 80 mg 2x1
6	Azalış	BA 7	72	E	15	21	1	Exelon 15 patch, Tebokan 80 mg 2x1, Ebixa 10 2x1
7	Azalış	BA 39-19	56	E	15	12	2	Exelon 15 patch, Ebixa 10 mg 2x1, Gingus Intens 120 mg 2x1
9	Azalış	BA 19	69	K	5	23	1	Exelon 5 patch, Ebixa 10 mg 2x1
12	Azalış	BA 19	74	K	5	15	2	Doneptin 5 mg 1x1, Tebokan 80 mg 2x1, Mexia 20 mg 1x1
15	Azalış	BA 7	84	E	5	24	1	Ebixa 10 mg 2x1, Doneptin 10 mg 1x1, Gingus Intens 120 mg 2x1
18	Azalış	BA 7	75	K	3		1	Dozyl 5 mg 1x1
13*	MR uyumu yok		76	K	5	13	3	Exelon 15 patch, Gingus Intens 120 mg 2x1
16*	MR verisi hatalı		74	K	5	21	1	Exelon 10 patch
<b>Ortalama, Standart Sapma, Sayı</b>	8 Artış 7 Azalış	7 Artış BA 7 1 Artış BA 39-19 3 Azalış BA 7 2 Azalış BA 39-19 2 Azalış BA 19	70,47 ± 7,9 (n=17)	5 Erkek 12 Kadın	5 lisans 1 ortaokul 11 ilkokul	17,9 ± 4,6 (n=13)	1,28 ± 0,6 (n=17)	
<b>Ortalama, Standart Sapma, Sayı</b>	8 Artış	7 Artış BA 7 1 Artış BA 39-19	69 ± 8,3 (n=8)	1 Erkek 7 Kadın	2 lisans 1 ortaokul 5 ilkokul	17,3 ± 4,6 (n=6)	1 ± 0 (n=8)	
<b>Ortalama, Standart Sapma, Sayı</b>	7 Azalış	3 Azalış BA 7 2 Azalış BA 39-19 2 Azalış BA 19	70,8 ± 8,6 (n=7)	4 Erkek 3 Kadın	3 lisans 4 ilkokul	19 ± 5,2 (n=5)	1,4 ± 0,54 (n=7)	

TMS uygulama talairach koordinatları tohum tabanlı fMRG analizi ile tespit edildi. Bu koordinat lokalizasyonlarının nereye tekabül ettiği, Brodmann Alanları (BA) üzerinden tahmini olarak bulundu. Yale Üniversitesi' nin hazırladığı <http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html> sitesinden ulaşılan yazılımla tahmini BA lokalizasyonları belirlendi.

## 6.2. Nöropsikometrik Test (NPT) Bulguları

### 6.2.1. Genel Grup NPT Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi, normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

Tablo 6.3. Genel grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
<b>Kişisel Aktuel Bilgiler</b>	3,47 ± 2,004 (n=17)	4 ± 1,369 (n=17)	0,177
<b>Oryantasyon</b>	1,71 ± 1,572 (n=17)	2,18 ± 1,425 (n=17)	0,250
İleri Menzil	4,76 ± 1,091 (n=17)	4,59 ± 1,121 (n=17)	0,405
Geri Menzil	2,82 ± 1,074 (n=17)	2,76 ± 1,147 (n=17)	0,773
<b>Mental Kontrol I</b>	31,96 ± 21,319 (n=15)	27,33 ± 16,828 (n=15)	0,120
Mental Kontrol I Yanlış	0,4 ± 0,632 (n=15)	0,56 ± 1,750 (n=16)	0,046**
<b>Mental Kontrol II</b>	42,64 ± 23,693 (n=12)	45,58 ± 27,331 (n=12)	0,627
Mental Kontrol II Yanlış	1,46 ± 2,570 (n=13)	1,33 ± 1,915 (n=15)	0,916
Mental Kontrol III	81,43 ± 47,277 (n=6)	96,67 ± 74,575 (n=6)	0,893
<b>Mental Kontrol III Yanlış</b>	5,8 ± 3,962 (n=5)	6 ± 4,637 (n=5)	0,887
<b>Mental Kontrol IV</b>	27,26 ± 39,281 (n=14)	33,07 ± 45,518 (n=14)	0,081
<b>Mental Kontrol IV Yanlış</b>	0,08 ± 0,277 (n=13)	0,46 ± 0,776 (n=13)	0,054
<b>Mental Kontrol V</b>	43,27 ± 27,732 (n=6)	36,17 ± 16,798 (n=6)	0,294
Mental Kontrol V Yanlış	2 ± 2,563 (n=8)	1,57 ± 2,507 (n=7)	0,109
<b>Görsel Bellek Anlık</b>	3,53 ± 3,448 (n=17)	3,35 ± 3,920 (n=17)	0,789
Görsel Bellek USB	0,35 ± 0,862 (n=17)	0,47 ± 1,068 (n=17)	0,564
Görsel Bellek USB Tanıma	1,35 ± 1,222 (n=17)	2,06 ± 1,519 (n=17)	0,057
<b>Mantıksal Bellek Anlık</b>	3,94 ± 3,924 (n=16)	4,88 ± 3,03 (n=16)	0,217
<b>Mantıksal Bellek Anlık İpuculu Toplam</b>	6,56 ± 4,844 (n=16)	6,88 ± 3,008 (n=16)	0,741
<b>Mantıksal Bellek USB</b>	2,69 ± 4,882 (n=16)	0,88 ± 2,553 (n=16)	0,036**
<b>Mantıksal Bellek USB İpuculu Toplam</b>	5,44 ± 5,513 (n=16)	2,75 ± 2,840 (n=16)	0,038**
Soyut Düşünme	2,44 ± 1,315 (n=16)	2,47 ± 1,463 (n=17)	0,527
<b>Benzerlikler</b>	7,6 ± 1,882 (n=15)	6,53 ± 2,167 (n=15)	0,064
<b>Sözel Akıcılık Meyve İsim</b>	4,27 ± 3,011 (n=15)	3,73 ± 2,463 (n=15)	0,407
<b>Sözel Akıcılık Hayvan</b>	11,63 ± 7,293 (n=16)	11,38 ± 7,562 (n=16)	0,795
<b>Sözel Akıcılık KAS</b>	18,75 ± 15,473 (n=16)	20,19 ± 18,185 (n=16)	0,431



<b>Boston Adlandırma Kendiliğinden</b>	19,82 ± 6,197 (n=17)	19 ± 7,391 (n=17)	0,168
<b>Boston Adlandırma Semantik</b>	1,94 ± 2,410 (n=17)	2,24 ± 2,969 (n=17)	0,463
<b>Boston Adlandırma Fonemik</b>	2,94 ± 2,772 (n=17)	4,41 ± 4,691 (n=17)	0,174
<b>Boston Adlandırma Adlandırılmayan</b>	3,94 ± 3,864 (n=17)	3,24 ± 3,364 (n=17)	0,424
<b>Boston Adlandırma Sadece İşlev</b>	2,24 ± 2,137 (n=17)	2,06 ± 1,519 (n=17)	0,605
Saat Çizimi	1,88 ± 1,668 (n=16)	2,47 ± 1,546 (n=17)	0,038*
<b>Şekil Kopyalama</b>	2,81 ± 1,94 (n=16)	3,13 ± 2,029 (n=16)	0,237
<b>Yüz Tanıma</b>	39,53 ± 3,573 (n=17)	39,12 ± 6,092 (n=17)	0,746
<b>Çizgi Yönü</b>	18 ± 6,708 (n=9)	16,89 ± 7,849 (n=9)	0,540
<b>SBST Total</b>	43,81 ± 20,173 (n=16)	46 ± 19,866 (n=16)	0,501
<b>SBST AB</b>	2,81 ± 1,682 (n=16)	2,63 ± 1,455 (n=16)	0,654
SBST USB	0,94 ± 1,652 (n=16)	0,88 ± 1,453 (n=17)	0,730
<b>SBST Tanıma</b>	8,44 ± 4,131 (n=16)	8,31 ± 3,301 (n=16)	0,889
<b>Stroop Süre Farkı</b>	80,33 ± 38,97 (n=9)	166,38 ± 82,89 (n=14)	0,701
Stroop Yanlış	8,11 ± 17,553 (n=9)	10,15 ± 13,62 (n=14)	0,285
Stroop Spontan Düzeltme	1,67 ± 1,118 (n=9)	4,07 ± 3,852 (n=14)	0,477
<b>MMT</b>	17,92 ± 4,645 (n=13)	17,46 ± 3,643 (n=13)	0,693
<b>GDÖ</b>	9,73 ± 6,943 (n=15)	9,4 ± 6,069 (n=15)	0,822
<b>NPI</b>	14,14 ± 18,671 (n=14)	12,29 ± 13,413 (n=14)	0,278

\* Saat Çizimi skorunda TMS sonrası düzelme görüldü.

\*\* Mental Kontrol I Yanlış, Mantıksal Bellek USB ve Mantıksal Bellek USB İpuculu Toplam skorlarında TMS sonrası kötüleşme görüldü.

## 6.2.2. Hippokampus Aktivitesinde Artış Görülen Grubun NPT Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi, normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

Tablo 6.4. Hippokampüste aktivite artışı olan grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
<b>Kişisel Aktuel Bilgiler</b>	3,38 ± 1,847 (n=8)	4,38 ± 1,069 (n=8)	0,104
Oryantasyon	1,63 ± 1,302 (n=8)	2,5 ± 1,195 (n=8)	0,020*
İleri Menzil	5 ± 1,414 (n=8)	4,88 ± 1,246 (n=8)	0,655

Geri Menzil	3,38 ± 0,744 (n=8)	3,38 ± 0,916 (n=8)	1
<b>Mental Kontrol I</b>	25,43 ± 13,417 (n=7)	26,21 ± 17,204 (n=7)	0,787
Mental Kontrol I Yanlış	0,29 ± 0,488 (n=7)	0 ± 0 (n=7)	0,157
<b>Mental Kontrol II</b>	43,33 ± 17,974 (n=6)	43,5 ± 21,371 (n=6)	0,971
<b>Mental Kontrol II Yanlış</b>	2,83 ± 3,312 (n=6)	1,5 ± 2,739 (n=6)	0,307
<b>Mental Kontrol III</b>	90,33 ± 61,076 (n=3)	99 ± 68,505 (n=3)	0,430
<b>Mental Kontrol III Yanlış</b>	6,67 ± 4,726 (n=3)	5 ± 4,359 (n=3)	0,038*
Mental Kontrol IV	19 ± 27,335 (n=6)	18,14 ± 22,952 (n=7)	1
<b>Mental Kontrol IV Yanlış</b>	0 ± 0 (n=5)	0,4 ± 0,894 (n=5)	0,374
<b>Mental Kontrol V</b>	51,57 ± 30,292 (n=4)	39 ± 19,442 (n=4)	0,197
<b>Mental Kontrol V Yanlış</b>	12,5 ± 1,893 (n=4)	2,5 ± 3,109 (n=4)	0,194
<b>Görsel Bellek Anlık</b>	3,38 ± 2,774 (n=8)	4,25 ± 4,166 (n=8)	0,429
Görsel Bellek USB	0,38 ± 0,744 (n=8)	0,38 ± 1,061 (n=8)	1
Görsel Bellek USB Tanıma	1,5 ± 1,195 (n=8)	2,5 ± 1,309 (n=8)	0,054
<b>Mantıksal Bellek Anlık</b>	5,38 ± 4,838 (n=8)	5,5 ± 2,390 (n=8)	0,906
<b>Mantıksal Bellek Anlık İpuculu Toplam</b>	6,75 ± 4,652 (n=8)	7,38 ± 3,292 (n=8)	0,633
<b>Mantıksal Bellek USB</b>	3,75 ± 6,251 (n=8)	1,63 ± 3,543 (n=8)	0,147
<b>Mantıksal Bellek USB İpuculu Toplam</b>	6,63 ± 6,545 (n=8)	2,63 ± 3,159 (n=8)	0,083
Soyut Düşünme	2,86 ± 0,9 (n=7)	3 ± 1,309 (n=8)	0,257
Benzerlikler	8,29 ± 1,113 (n=7)	6,13 ± 2,8 (n=8)	0,168
Sözel Akıcılık Meyve İsim	4,14 ± 3,132 (n=7)	4,71 ± 1,89 (n=7)	0,75
<b>Sözel Akıcılık Hayvan</b>	11,57 ± 6,451 (n=7)	13,57 ± 7,502 (n=7)	0,010*
Sözel Akıcılık KAS	20,86 ± 14,45 (n=7)	22,13 ± 15,514 (n=8)	0,028*
<b>Boston Adlandırma Kendiliğinden</b>	20 ± 6,845 (n=8)	19,38 ± 7,367 (n=8)	0,483
Boston Adlandırma Semantik	1,75 ± 2,252 (n=8)	1,88 ± 2,1 (n=8)	1
<b>Boston Adlandırma Fonemik</b>	2,38 ± 2,134 (n=8)	3,5 ± 4,036 (n=8)	0,531
<b>Boston Adlandırma Adlandırılmayan</b>	4,38 ± 4,565 (n=8)	3,5 ± 4,106 (n=8)	0,539
Boston Adlandırma Sadece İşlev	2,5 ± 2,449 (n=8)	2,63 ± 1,996 (n=8)	0,705
Saat Çizimi	2,543 ± 1,512 (n=7)	3 ± 1,195 (n=8)	0,180
<b>Şekil Kopyalama</b>	3,25 ± 1,832 (n=8)	3,88 ± 1,727 (n=8)	0,140
<b>Yüz Tanıma</b>	42,13 ± 2,748 (n=8)	43,25 ± 4,4 (n=8)	0,454
<b>Çizgi Yönü</b>	16,83 ± 7,305 (n=6)	17,5 ± 6,745 (n=6)	0,632
<b>SBST Total</b>	49 ± 13,153 (n=7)	55,43 ± 20,354 (n=7)	0,248
SBST AB	2,43 ± 1,397 (n=7)	2,75 ± 1,581 (n=8)	0,197
SBST USB	1,71 ± 2,059 (n=7)	1,38 ± 1,847 (n=8)	0,891
SBST Tanıma	7,71 ± 4,821 (n=7)	9,13 ± 3,758 (n=8)	0,340
<b>Stroop Süre Farkı</b>	73,67 ± 35,353 (n=6)	85 ± 43,58 (n=8)	0,340
Stroop Yanlış	10,33 ± 21,519 (n=6)	10 ± 16,283 (n=8)	0,285

Stroop Spontan Düzeltme	2 ± 1,095 (n=6)	3,75 ± 3,105 (n=8)	0,671
<b>MMT</b>	17,33 ± 4,633 (n=6)	19,17 ± 3,061 (n=6)	0,120
GDÖ	14,14 ± 7,01 (n=7)	11,87 ± 6,198 (n=8)	0,270
<b>NPI</b>	9,43 ± 7,435 (n=7)	10,43 ± 11,473 (n=7)	0,798

\* Oryantasyon, Mental Kontrol III Yanlış, Sözel Akıcılık Hayvan ve Sözel Akıcılık KAS skorlarında TMS sonrası düzelme görüldü.

### 6.2.3. Hippokampus Aktivitesinde Azalış Görülen Grubun NPT Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi, normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

Tablo 6.5. Hippokampüste aktivite azalışı olan grupta TMS öncesi ve sonrası NPT bulgularının karşılaştırılması

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
Kişisel Aktuel Bilgiler	4,29 ± 1,976 (n=7)	4 ± 1,414 (n=7)	0,458
<b>Oryantasyon</b>	2 ± 2 (n=7)	2 ± 1,826 (n=7)	1
<b>İleri Menzil</b>	4,471 ± 0,756 (n=7)	4,57 ± 0,976 (n=7)	0,736
<b>Geri Menzil</b>	2,29 ± 1,254 (n=7)	2,14 ± 1,215 (n=7)	0,766
<b>Mental Kontrol I</b>	35,07 ± 24,188 (n=6)	28 ± 17,263 (n=6)	0,186
Mental Kontrol I Yanlış	0,17 ± 0,408 (n=6)	1,14 ± 2,61 (n=7)	1
<b>Mental Kontrol II</b>	36,54 ± 30,315 (n=5)	44 ± 37,007 (n=5)	0,618
Mental Kontrol II Yanlış	0 ± 0 (n=6)	1,33 ± 1,506 (n=6)	0,180
Mental Kontrol III	72,53 ± 40,427 (n=3)	39 ± 4,243 (n=2)	0,180
Mental Kontrol III Yanlış	4 ± 2,646 (n=3)	7,5 ± 6,364 (n=2)	0,180
Mental Kontrol IV	36,77 ± 55,192 (n=6)	45,67 ± 60,417 (n=6)	0,248
Mental Kontrol IV Yanlış	0,17 ± 0,408 (n=6)	0,5 ± 0,837 (n=6)	0,157
Mental Kontrol V	30,53 ± 12,971 (n=3)	30,5 ± 13,435 (n=2)	0,180
Mental Kontrol V Yanlış	1,67 ± 2,887 (n=3)	0,5 ± 0,707 (n=2)	0,317
Görsel Bellek Anlık	4,43 ± 4,429 (n=7)	3 ± 4,163 (n=7)	0,144
Görsel Bellek USB	0,43 ± 1,134 (n=7)	0,71 ± 1,254 (n=7)	0,317
<b>Görsel Bellek USB Tanıma</b>	1,29 ± 1,38 (n=7)	2,14 ± 1,574 (n=7)	0,143
<b>Mantıksal Bellek Anlık</b>	2,67 ± 2,251 (n=6)	4,17 ± 3,971 (n=6)	0,320
<b>Mantıksal Bellek Anlık İpuculu Toplam</b>	7 ± 5,477 (n=6)	6,33 ± 2,944 (n=6)	0,729

Mantıksal Bellek USB	2,17 ± 3,43 (n=6)	0,14 ± 0,378 (n=7)	0,066
Mantıksal Bellek USB İpuculu Toplam	4,83 ± 4,57 (n=6)	2,57 ± 2,07 (n=7)	0,168
Soyut Düşünme	2,29 ± 1,496 (n=7)	2,14 ± 1,464 (n=7)	0,564
<b>Benzerlikler</b>	7,17 ± 2,137 (n=6)	6,5 ± 2,345 (n=6)	0,394
Sözel Akıcılık Meyve İsim	4,67 ± 3,502 (n=6)	2,57 ± 2,76 (n=7)	0,042**
<b>Sözel Akıcılık Hayvan</b>	13,14 ± 8,896 (n=7)	9,86 ± 8,668 (n=7)	0,063
Sözel Akıcılık KAS	20,29 ± 18,099 (n=7)	18,71 ± 22,455 (n=7)	0,686
<b>Boston Adlandırma Kendiliğinden</b>	21,43 ± 5,224 (n=7)	21,29 ± 6,626 (n=7)	0,853
Boston Adlandırma Semantik	1,71 ± 2,138 (n=7)	1,71 ± 2,059 (n=7)	1
Boston Adlandırma Fonemik	3,71 ± 3,729 (n=7)	4 ± 5,447 (n=7)	0,916
Boston Adlandırma Adlandırılmayan	2,14 ± 1,574 (n=7)	2,43 ± 2,699 (n=7)	0,854
Boston Adlandırma Sadece İşlev	1,71 ± 1,799 (n=7)	1,57 ± 0,787 (n=7)	0,739
Saat Çizimi	1,86 ± 1,773 (n=7)	2,43 ± 1,718 (n=7)	0,157
<b>Şekil Kopyalama</b>	2,67 ± 2,160 (n=6)	2,67 ± 2,251 (n=6)	1
<b>Yüz Tanıma</b>	37,57 ± 1,512 (n=7)	35 ± 5,657 (n=7)	0,321
<b>Çizgi Yönü</b>	20,33 ± 5,859 (n=3)	15,67 ± 11,372 (n=3)	0,387
<b>SBST Total</b>	43,57 ± 23,33 (n=7)	42,57 ± 16,123 (n=7)	0,837
<b>SBST AB</b>	3,57 ± 1,718 (n=7)	2,43 ± 1,718 (n=7)	0,047**
SBST USB	0,43 ± 1,134 (n=7)	0,57 ± 0,976 (n=7)	0,655
<b>SBST Tanıma</b>	8,43 ± 4,036 (n=7)	6,86 ± 2,268 (n=7)	0,338
Stroop Süre Farkı	66 ± 22,627 (n=2)	166,6 ± 110,3 (n=5)	0,655
Stroop Yanlış	0,5 ± 0,707 (n=2)	11,4 ± 11,718 (n=5)	1
Stroop Spontan Düzeltme	1,5 ± 0,707 (n=2)	4,6 ± 5,55 (n=5)	0,317
<b>MMT</b>	19 ± 5,244 (n=5)	16,4 ± 4,159 (n=5)	0,324
GDÖ	4,33 ± 2,338 (n=6)	6,86 ± 5,336 (n=7)	0,223
NPI	15 ± 19,506 (n=5)	6,14 ± 7,198 (n=7)	0,066

\*\* Sözel Akıcılık Meyve İsim ve SBST AB skorlarında TMS sonrası kötüleşme görüldü.

### 6.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) Bulguları

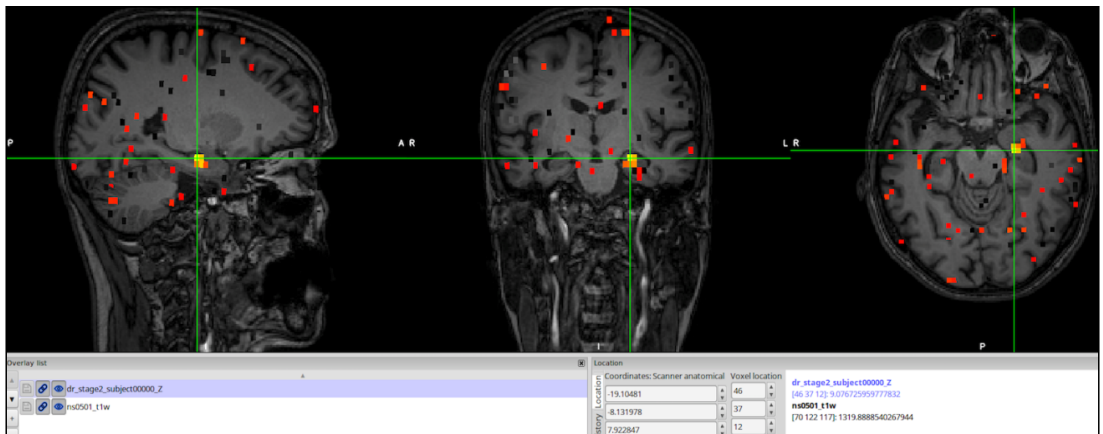
#### 6.3.1. TMS Öncesi-Sonrası Hippokampal Maskedeki Aktivite Değişim Bulguları

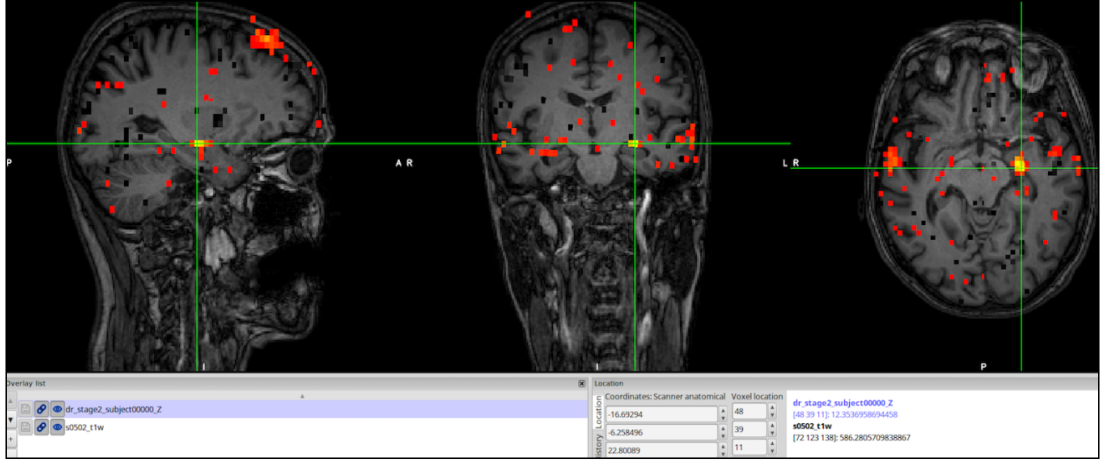
TMS uygulama lokalizasyonunu her bir hasta için ayrı ayrı belirlemek üzere hippokampüse koyduğumuz maske aktivitesi değeri yapılan fMRG analizleri sonucunda TMS' nin öncesi ve sonrasında farklılık göstermektedir. Bu maske

aktivitesinde TMS' nin ardından 8 hastada artış 7 hastada ise azalış saptanmıştır. İki hastadaki maske aktivite değerlerinin artış ve azalışı şekil 6.1 ve 6.2' de gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, 15 kişilik grubun tamamını kapsayan fMRG analizi değerlendirmesinin yanı sıra, hippocampal artış ve azalış olan gruplar da kendi içerisinde fMRG değerlendirmesine tabi tutulmuştur.

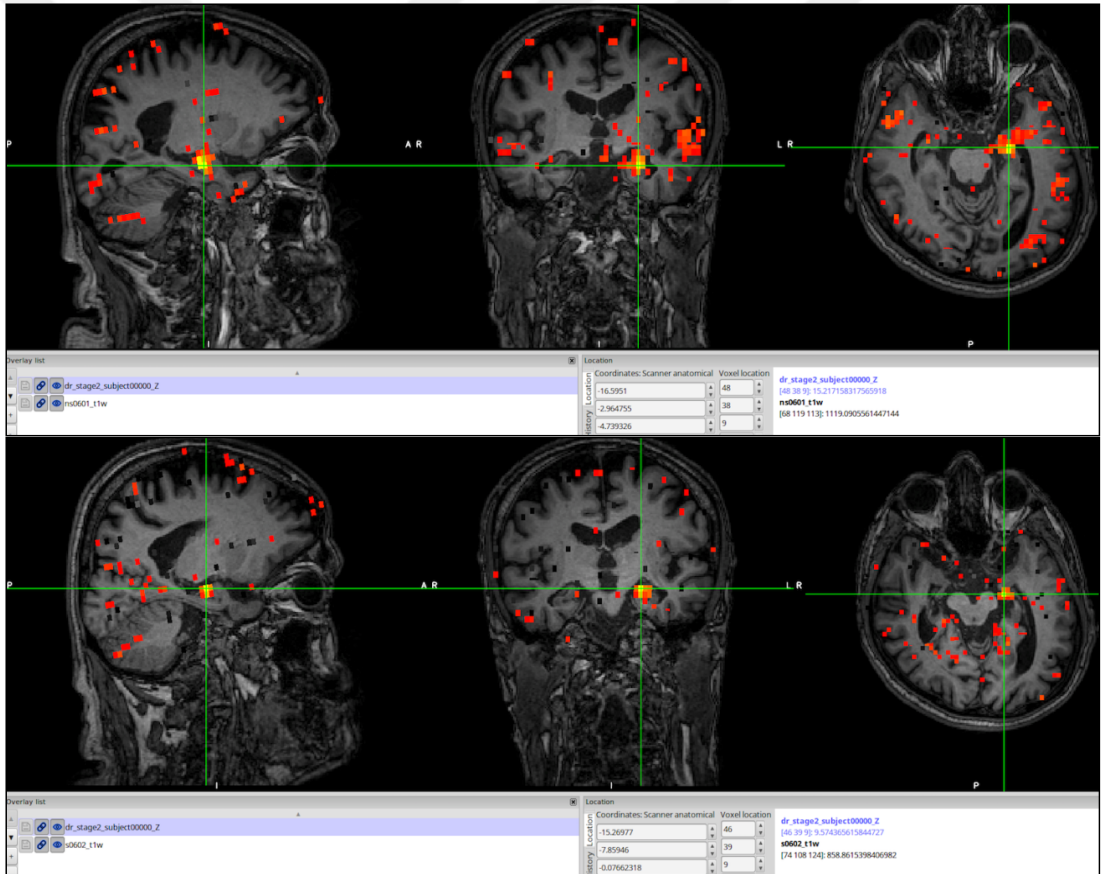
Tablo 6.6. TMS öncesi ve sonrası hippocampal maskedeki aktivite değişim bulguları

Hasta No	Hippokampal Maskedeki Aktivite değeri		Değişim
	TMS' den Önce	TMS' den Sonra	
1	9,72	11,7	Artış
2	22,56	18,85	Azalış
4	11,89	12,23	Artış
5	9,07	12,35	Artış
6	15,21	9,57	Azalış
7	18,85	14,45	Azalış
8	11,12	11,84	Azalış
9	13,11	11,31	Azalış
10	11,53	11,79	Artış
11	9,78	10,35	Artış
12	13,64	12,66	Azalış
14	11,26	11,65	Artış
15	15,41	12,72	Azalış
18	11,23	9,23	Azalış
19	13,37	14,19	Artış



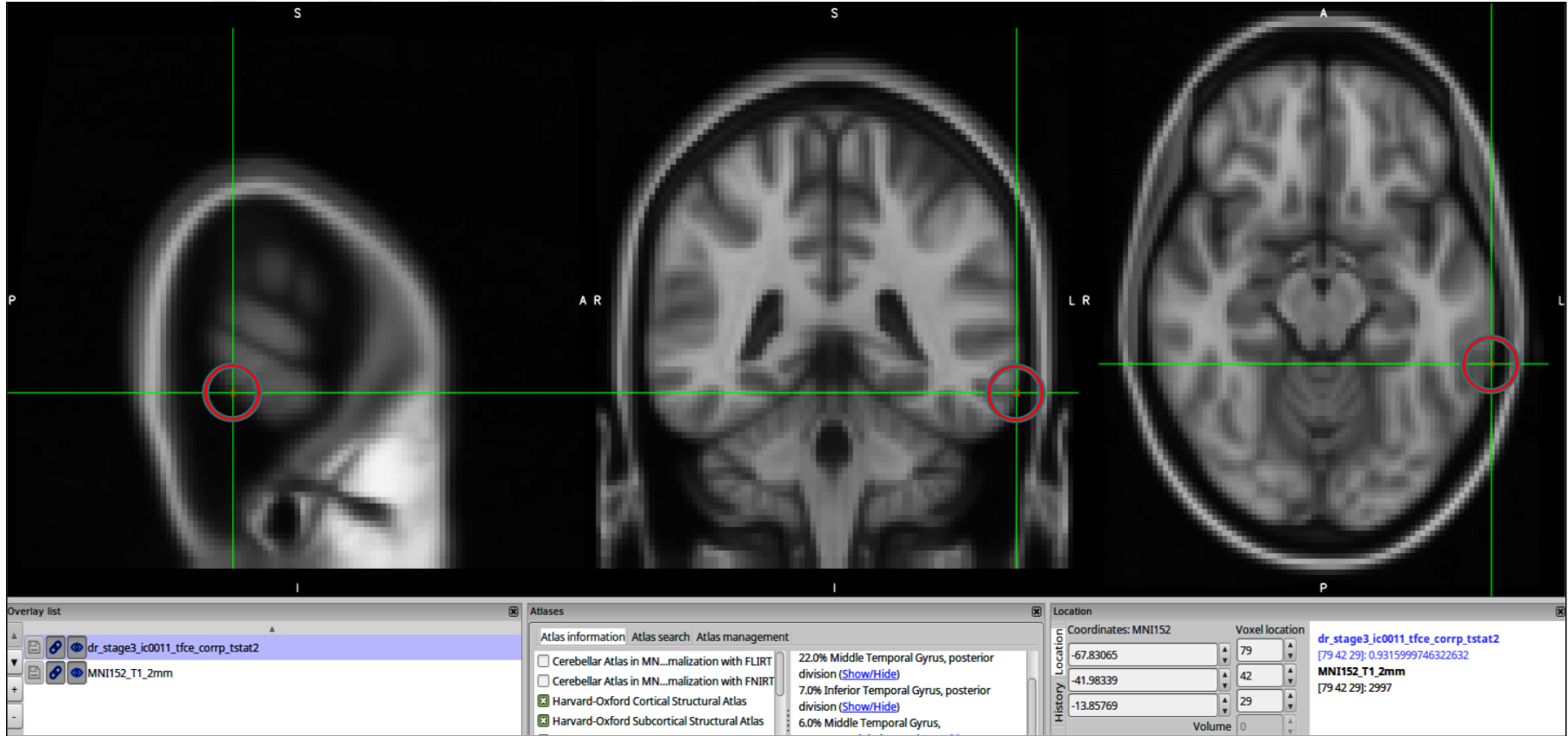


Şekil 6.1. s05 nolu subjektin aktivite değerleri sırasıyla 9,07 ve 12,35. Maske aktivitesi artmış.



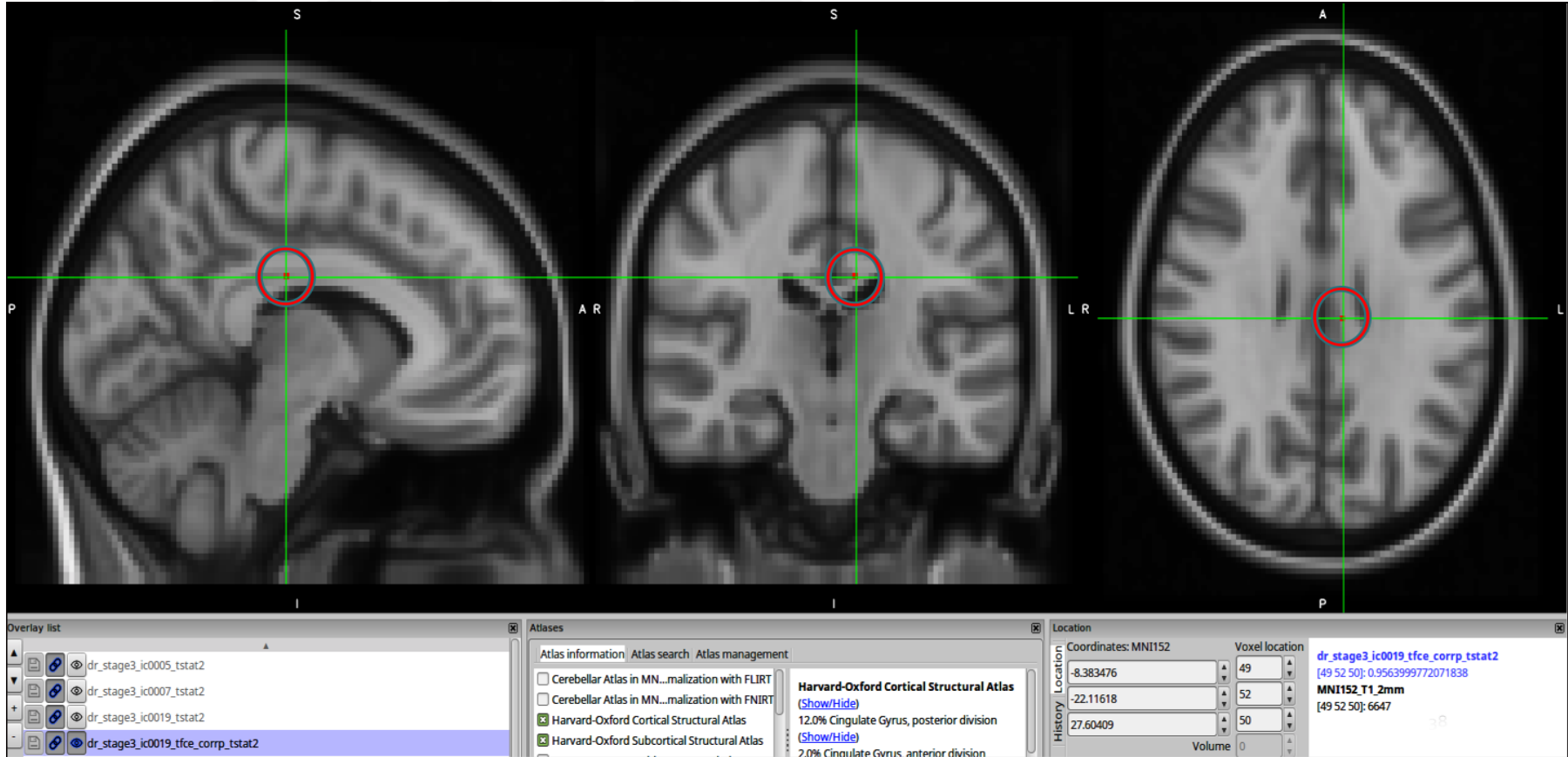
Şekil 6.2. s06 nolu subjektin aktivite değerleri sırasıyla 15,21 ve 9,57. Maske aktivitesi azalmış.

### 6.3.2. Genel Grup fMRG Bulguları



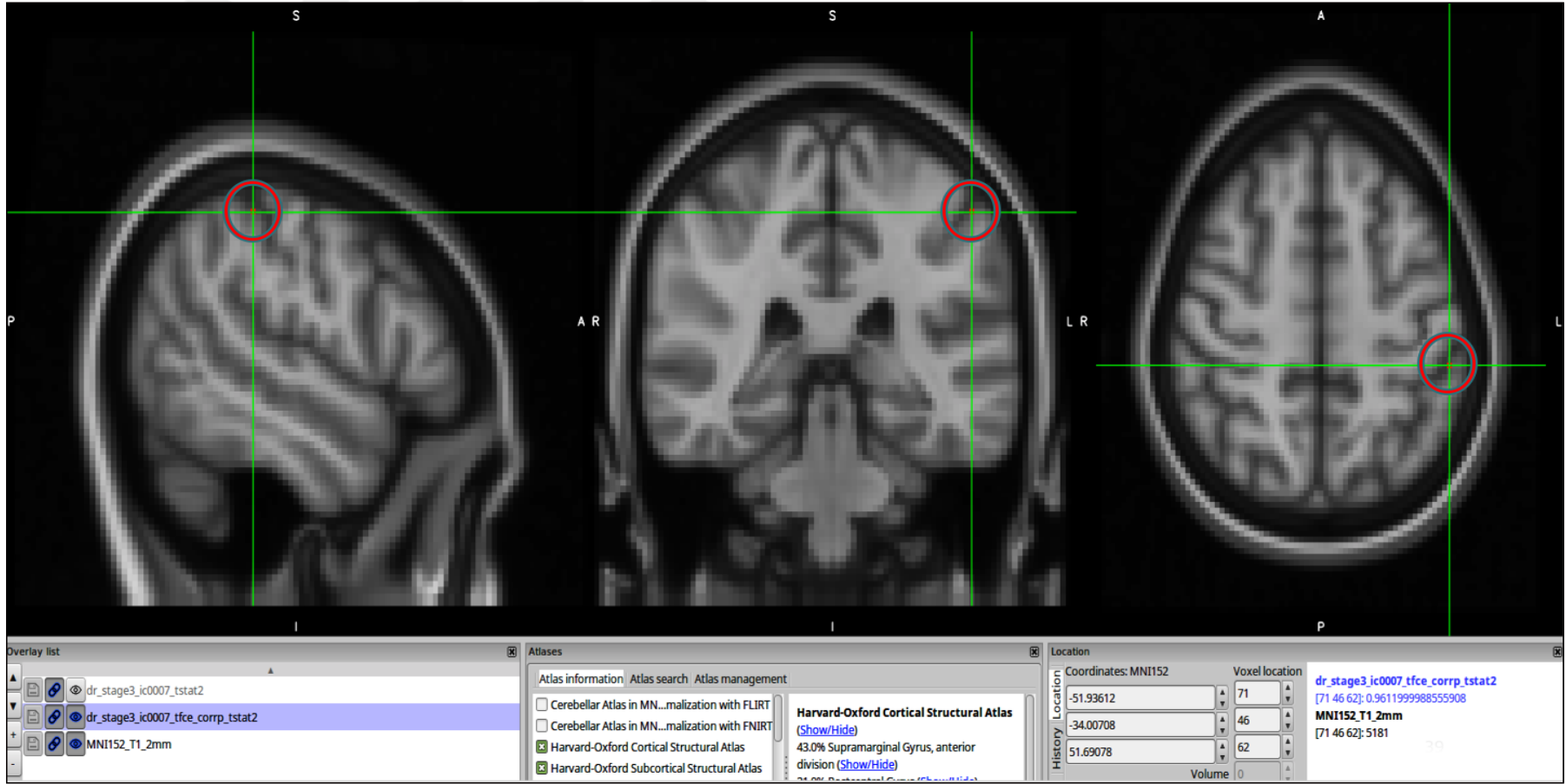
Şekil 6.3. 15 kişilik genel grup fMRG analizinde p anlamlılık derecesine ulaşan bir aktivite bulunamamıştır. Şekilde sol hemisfer orta temporal girusta  $p < 0,07$ ' lik bir aktivite gösterilmektedir.

### 6.3.3. Hippokampal Aktivitede Artış Olan Gruptaki fMRG Bulguları

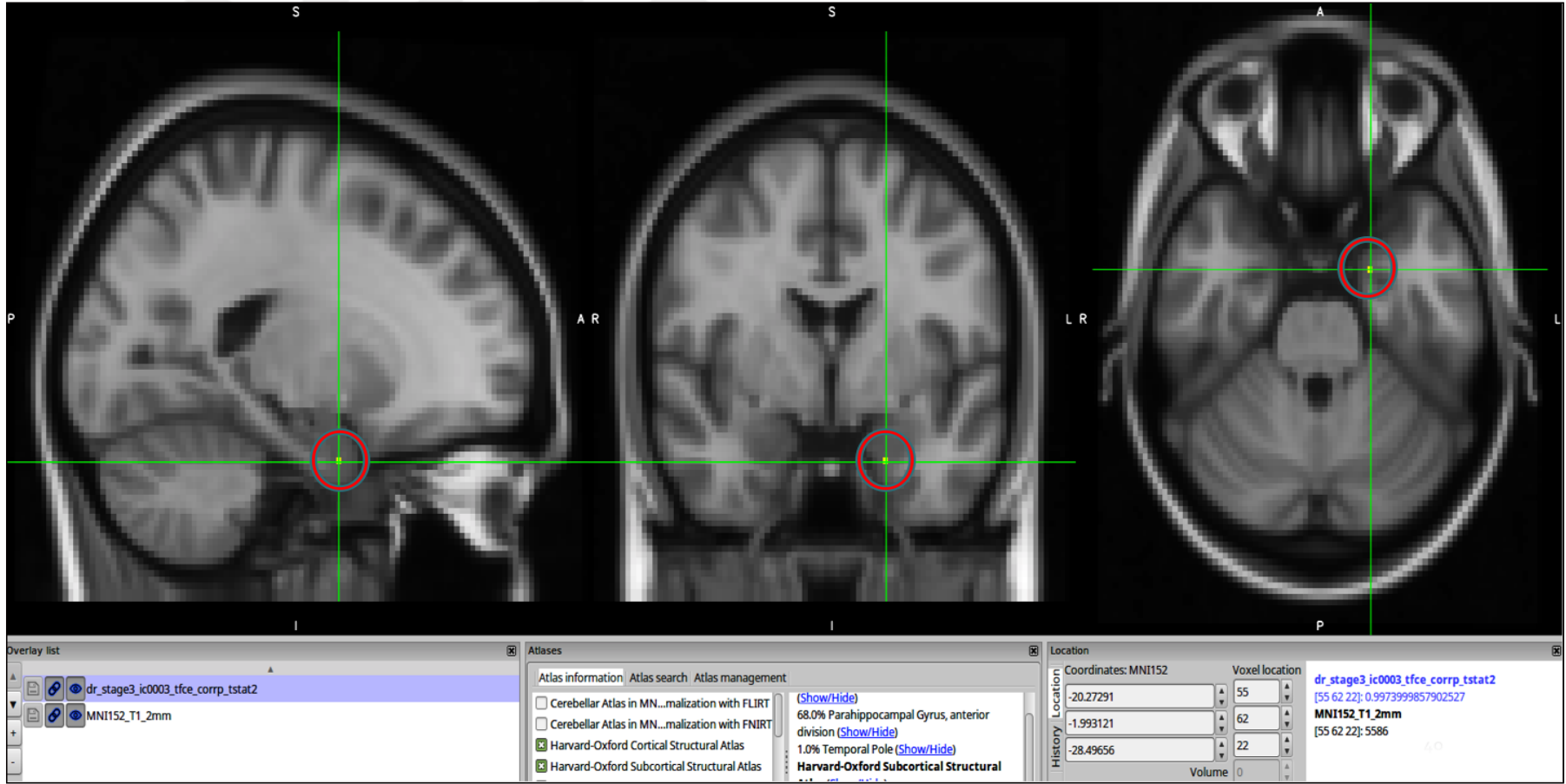


Şekil 6.4. Sol hemisfer singulat girus posteriorunda aktivitede artış görüldü:  $p < 0,045$

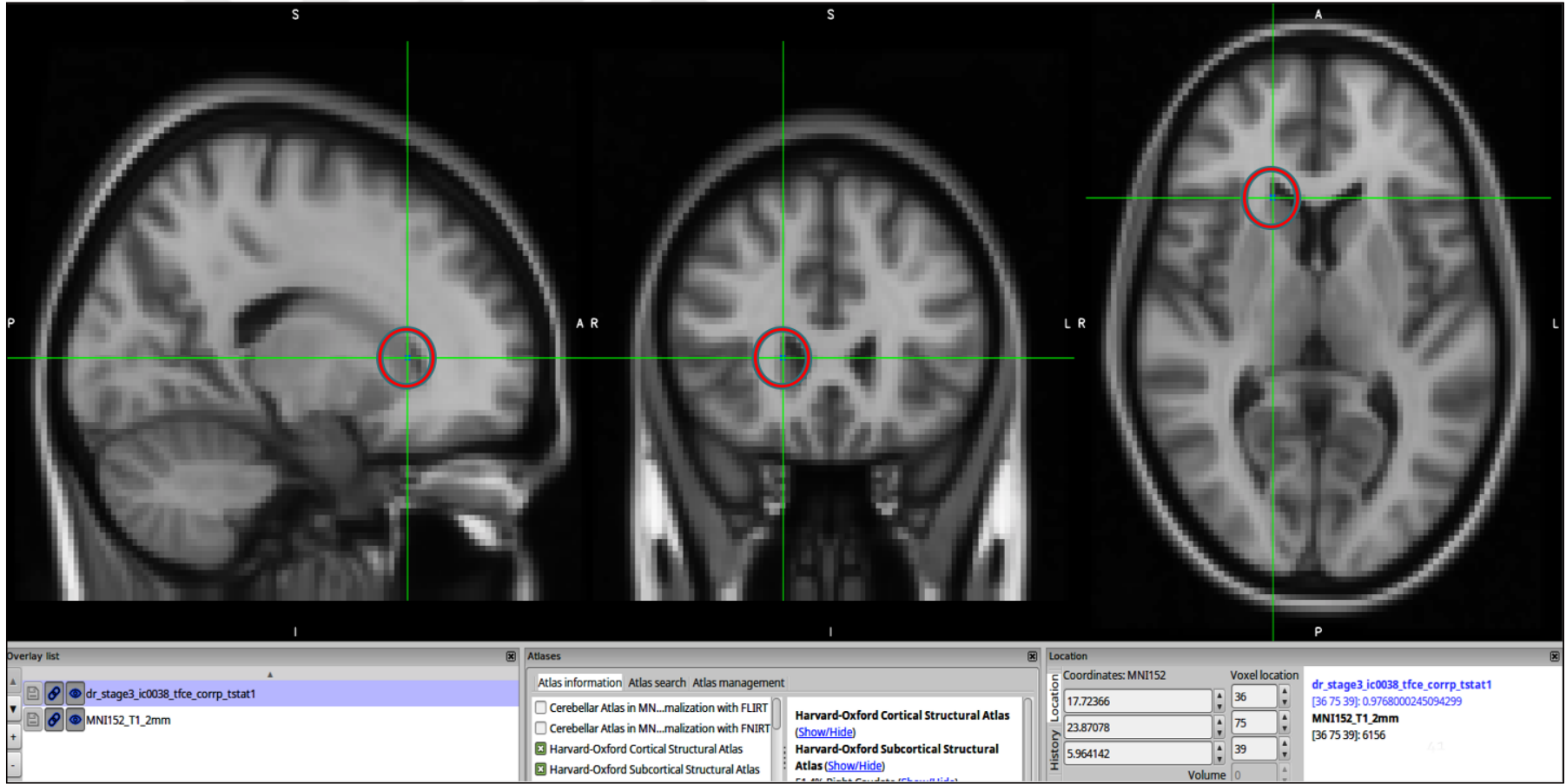




Şekil 6.5. Sol hemisfer supramarjinal girus anterior ayrımında aktivitede artış görüldü:  $p < 0,04$

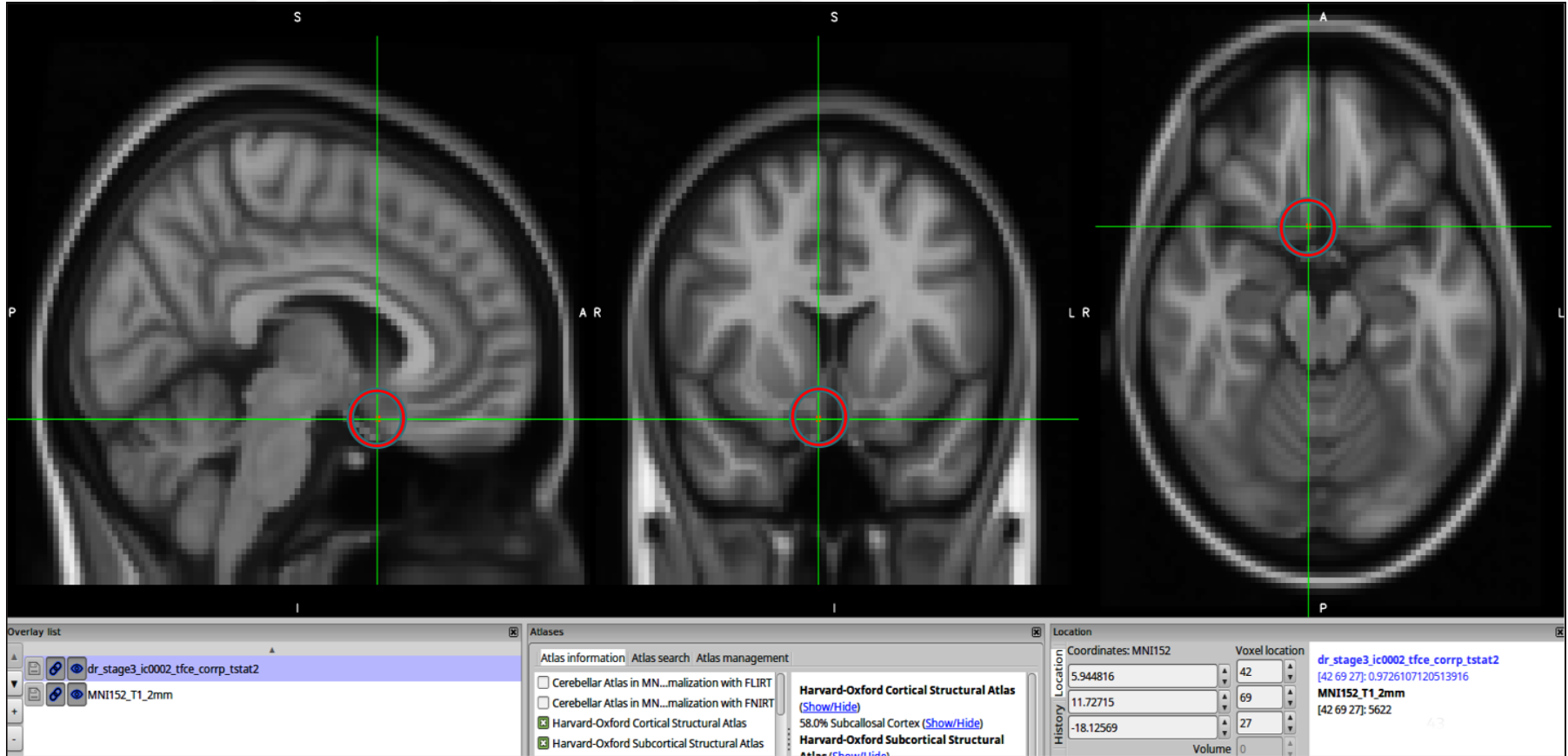


Şekil 6.6. Sol hemisfer parahippokampal girus anterior ayrımında aktivitede artış görüldü:  $p < 0,003$

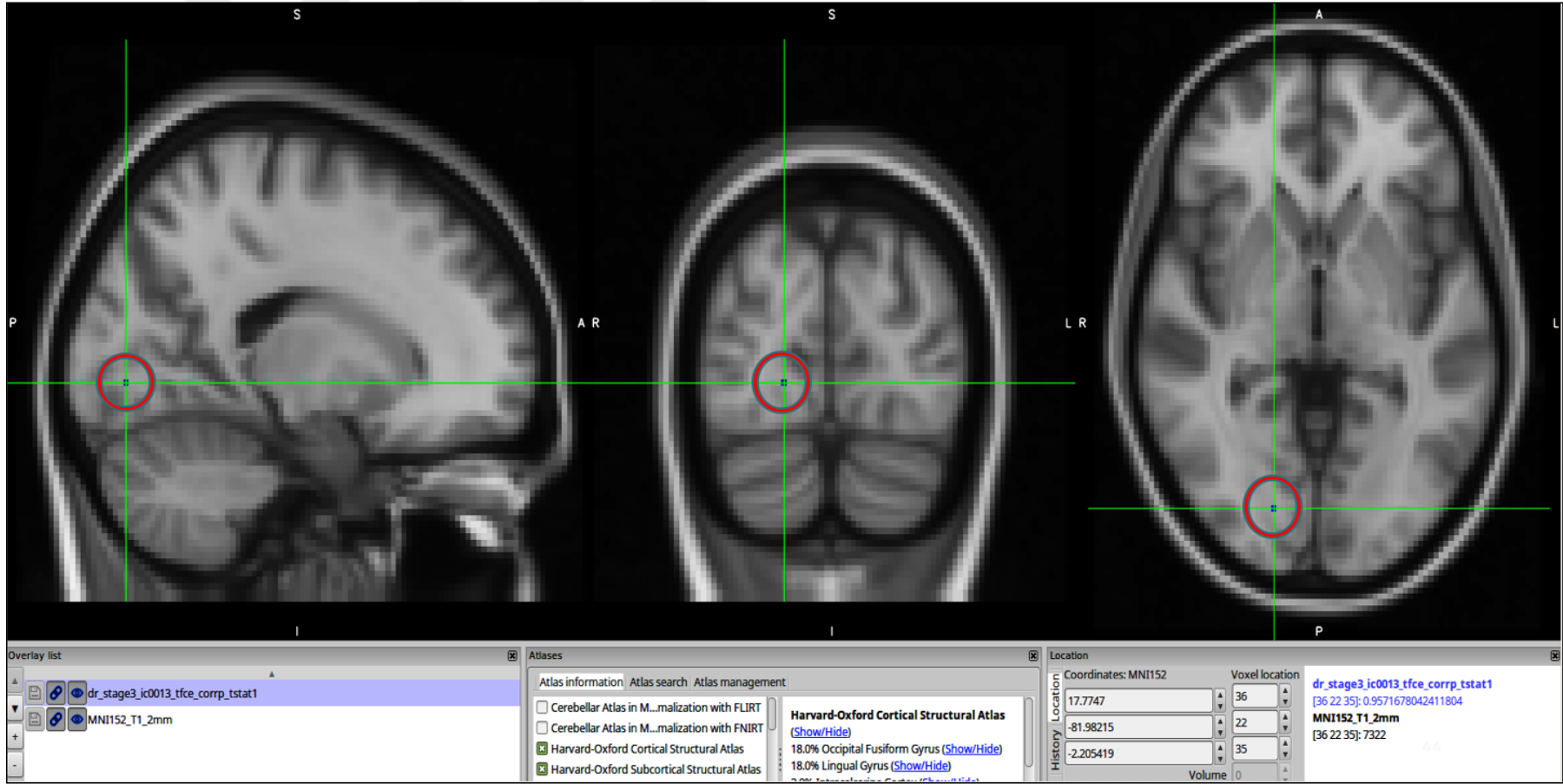


Şekil 6.7. Sağ hemisfer kaudatta aktivitede azalış görüldü:  $p < 0,025$

### 6.3.4. Hippokampal Aktivitede Azalış Olan Gruptaki fMRG Bulguları



Şekil 6.8. Sağ hemisfer subkallosal kortekste aktivitede artış görüldü:  $p < 0,03$



Şekil 6.9. Sağ hemisfer oksipital fusiform girus ile lingual girusta aktivitede azalış görüldü:  $p < 0,05$

## 6.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Bulguları

### 6.4.1. Genel Grup MRS Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi, normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

#### 6.4.1.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları

Tablo 6.7. Genel gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA	2,01 ± 0,009 (n=14)	2,02 ± 0,009 (n=15)	0,851
Cr	3,03 ± 0,01 (n=14)	3,05 ± 0,1 (n=15)	0,807
<b>Cho</b>	3,21 ± 0,012 (n=14)	3,21 ± 0,01 (n=15)	0,692

#### 6.4.1.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları

Tablo 6.8. Genel gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA/Cr	1,5 ± 0,581 (n=14)	1,52 ± 0,352 (n=15)	0,916
Cho/Cr	0,91 ± 0,386 (n=14)	0,87 ± 0,205 (n=15)	0,972
NAA/Cho	1,81 ± 0,917 (n=14)	1,79 ± 0,617 (n=15)	0,912

### 6.4.2. Hippokampus Aktivitesinde Artış Görülen Grubun MRS Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

#### 6.4.2.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları

Tablo 6.9. Hippokampüs aktivitesinde artış olan gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA	2,01 ± 0,011 (n=7)	2,01 ± 0,01 (n=8)	0,837
Cr	3,03 ± 0,12 (n=7)	3,08 ± 0,135 (n=8)	0,345
Cho	3,21 ± 0,015 (n=7)	3,21 ± 0,004 (n=8)	0,654

#### 6.4.2.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları

Tablo 6.10. Hippokampüs aktivitesinde artış olan gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları

Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA/Cr	1,25 ± 0,589 (n=7)	1,58 ± 0,185 (n=8)	0,152
Cho/Cr	0,73 ± 0,231 (n=7)	0,99 ± 0,21 (n=8)	0,05
NAA/Cho	1,85 ± 1,14 (n=7)	1,69 ± 0,527 (n=8)	0,735

#### 6.4.3. Hippokampüs Aktivitesinde Azalış Görülen Grubun MRS Bulguları

Shapiro Wilk testi sonucu anormal dağılan verilere Wilcoxon Testi, normal dağılan verilere ise Eşleştirilmiş T Testi uygulanmıştır. T testi uygulanan veriler bold karakterle yazılmıştır.

##### 6.4.3.1. Metabolitlerin MRS Seviyesi Bulguları

Tablo 6.11. Hippokampüs aktivitesinde azalış olan gruptaki metabolitlerin MRS seviyesi bulguları

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA	2,01 ± 0,008 (n=7)	2,02 ± 0,008 (n=7)	0,553
<b>Cr</b>	3,03 ± 0,009 (n=7)	3,02 ± 0,008 (n=7)	0,52
<b>Cho</b>	3,21 ± 0,009 (n=7)	3,21 ± 0,014 (n=7)	0,931

### 6.4.3.2. Metabolitlerin MRS Oran Bulguları

Tablo 6.12. Hippokampus aktivitesinde azalış olan gruptaki metabolitlerin MRS oran bulguları

Wilcoxon ve Eşleştirilmiş T Testi	TMS öncesi ortalama, standart sapma, sayı	TMS sonrası ortalama, standart sapma, sayı	p Değeri
NAA/Cr	1,75 ± 0,483 (n=7)	1,45 ± 0,474 (n=7)	0,164
Cho/Cr	1,09 ± 0,442 (n=7)	0,79 ± 0,116 (n=7)	0,027**
NAA/Cho	1,78 ± 0,72 (n=7)	1,88 ± 0,725 (n=7)	0,745

\*\* Cho/Cr oranında TMS tedavisi sonrası anlamlı bir azalma görülmüştür (p<0,05).



## 7. TARTIŞMA

Belleği dolaylı yoldan da olsa uyarmayı hedeflediğimiz bu çalışmada, bellek üzerine çok etkin bir fayda sağlanamamıştır. Wang ve arkadaşlarının (2) sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı uygulamayı biz, Alzheimer hastası olan bireyler üzerinde yaptık. Wang' ın çalışmasında uygulanan TMS protokolünün, sağlıklı insanlarda bellek fonksiyonlarında bir artışa neden olduğu belirlenmişse de, biz bunu Alzheimer hastalarında kesin olarak tespit edemedik. Genel grup NPT testlerinde aşağıda da belirttiğimiz üzere yalnızca saat çizim testi skorlarında düzelme, uygulama lokalizasyonunun oksipital kortekse ve oksipital asosiyasyon korteksine yakın olması hasebiyle literatürle uyumlu şekilde gözlenmiştir. Dolayısıyla biz de hippocampus aktivitesinde fMRG analizleri sonucu artış ve azalış görülen hastaları iki farklı grup gibi ele alıp hem NPT teslerini hem fMRG analizlerini hem de MRS verilerini tekrar incelemeye karar verdik.

Yapılan fMRG analizlerinin sonucunda hippocampüse konulan maske aktivitesinde, 8 hastanın artış 7 hastanın ise azalış belirlendi. 15 hastanın TMS tedavisi sonrasında, öncesine göre fMRG analizinde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bundan dolayı hippocampal aktivitede artış ve azalış olduğu belirlenen grupların kendi aralarında analiz edilmesine karar verildi. Hippocampal aktivite artışı olan grup verileri analiz edildiğinde, manyetik alan tedavisi sonucu sol hemisferdeki singulat girus posteriorunda, supramarjinal girus anteriorunda ve parahippocampal girus anteriorunda aktivite artışı tespit edildi. Ancak sağ kaudat bölgesinde tedavi sonrası aktivite azalması gözlemlendi. Hippocampus aktivitesinde azalış olan grupta ise sağ hemisfer subkallosal kortekste TMS sonrası aktivite artışı gözlenirken, yine bu grupta oksipital fusiform girus ile lingual girusa yakın bir alanda aktivite azalışı tespit edildi.

NPT testlerinde tüm hastaların genel değerlendirmesi sonucunda Mental Kontrol I Yanlış, Mantıksal Bellek USB, Mantıksal Bellek USB İpuculu Toplam skorlarında düşüş görülürken, Saat Çizimi skorunda ise artış tespit edildi. Bu değerlendirmeye ek olarak, hippocampal aktivitede artış ve azalış olan grupların NPT testleri kendi içerisinde analiz edildi. Hippocampusünde aktivite artışı olan grubun NPT verilerinde Oryantasyon, Mental Kontrol III Yanlış, Sözel Akıcılık Hayvan,

Sözel Akıcılık KAS skorlarında artış görülürken azalma tespit edilen bir test skoru olmadı. Hippokampal aktivitede azalış görülen grubun NPT verilerinde ise Sözel Akıcılık Meyve İsim, SBST AB skorlarında azalış görülürken, artış tespit edilen bir test skoru görülmedi.

MRS görüntülerinde ise genel grubun metabolit seviyelerinde ve metabolitlerin birbirlerine oranlarında TMS tedavisinin öncesi ve sonrasına dair anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hippokampal aktivite artışı görülen grupta Cho/Cr oranında istatistiksel anlamlılık sınırında kalan ( $p=0,05$ ) bir artış gözlenirken, hippocampal aktivitede azalma olan grupta ise, TMS tedavisi sonrası Cho/Cr oranında azalma ( $p<0,05$ ) belirlenmiştir.

Çalışmamızı referans aldığımız Wang ve arkadaşlarının 16 sağlıklı insanda gerçekleştirdiği araştırmada bellek durumunu değerlendirmek için kullandıkları test yüz ipuculu kelime hatırlama [face-cued word recall] idi. Wang ve arkadaşları, TMS uygulamasından 24 saat önce ve sonra deneklerine özellikle bağlamsal bellek değerlendirmesi için bu testi yaptı. Test şu şekilde uygulandı: Deneklere 20 insan yüzü, kartlara basılmış olarak 3 saniye boyunca gösterildi. Her bir deney kartı gösterilirken, bir sözcük de sesli olarak okundu. Bu işlem bittikten 1 dakika sonrasında deneklere aynı kartlar farklı sırayla gösterilerek hangi insan yüzün hangi kelime ile eşleştiği soruldu. Sonuç olarak TMS uygulamasından sonra deneklerin, yüz ipuculu kelime hatırlama performanslarında anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir (2). Biz ise tez çalışmamızda Alzheimer hastalarına görsel bellek, mantıksal bellek ve SBST' yi içeren bellek testleri ile diğer davranış testlerini içeren tam bir nöropsikometrik batarya uyguladık. Çalışmamızdaki ana hedeflerden biri Alzheimer hastalarında bozulan bellek süreçlerinin uzun dönemde TMS tedavisi ile düzenlenmesini sağlamaktır. Bundan dolayı TMS tedavisinden hemen sonra değil, 2 hafta sonra NPT bataryasını hastalarımıza tekrar uyguladık. Ancak bellek testlerinde hem genel grup için, hem hippocampus aktivitesinde artış hem de hippocampus aktivitesinde azalış görülen grup için anlamlı bir fark bulamadık.

Hippokampal aktivitede artış görülen grubun fMRG analizleri sonucunda, TMS sonrasında anlamlılık gözlenen posterior singulat girus, anterior supramarjinal

girus ve anterior parahippokampal girus bölgeleri anatomik, fonksiyonel olarak ve NPT testleri ile olan ilişkisi bakımından tekrar değerlendirmeye alınmalıdır. fMRG analizi sonucu aktivite artışı saptanan bu üç bölgeyi incelemeyen önce, uygulama lokalizasyonunu teşkil eden lateral parietal korteks ya da bu bölgenin oldukça yakınında yer alan posterior parietal korteks ile ventrolateral parietal korteksin bellek sistemine yaptığı etkiyi göz önünde bulundurmak gerekir.

İnsanda öteden beri dikkat işlevinin de dahil olduğu kognitif süreçlerde parietal korteksin etkin olduğu bilinmekteydi (169,170). 1978' li yıllarda parietal korteksin geri çağırma sürecine farkındalık ve bilinç yönünden katkı yaptığı ortaya konmuştu. Sağ parietal lezyonu olan hastaların sol taraflı bir ihmal sendromu eğiliminde oldukları, bu kişilerden yaşadıkları şehrin kendilerine göre sol tarafında bulunan yerleri zihinlerinden tasvir etmesi istendiğinde anlaşılmıştı. Hastalar sol taraflarında kalan merkezleri ya da nesnelere zihinlerinde tanımlayamazken, sağ taraflarında kalan bölgeleri rahatça tanımlamakta idiler. Hastalardan aynı sahneyi karşıt bakış açısı ile tasvir etmeleri istendiğinde ise daha önce başarıyla tanımladıkları yerleri ihmal edip, önceden tanımlayamadıkları ama yeni durumda kendilerinin sağında kalan kısımları kolayca tasvir edebildiler (171). Bu bulgular ışığında söylenebilir ki, parietal korteks hasarı bilinçli bir geri çağırmayı ve hatta bilginin başarıyla kodlanmasını engelleyebilir (172). Hafızayı geri çağırma sürecinde, dikkate ait faaliyetlerden bazıları parietal korteks aktivitesi ile gerçekleşmektedir. Söz konusu bu bölge, kişinin dış veya iç dünyasına yönlendirmesi gereken dikkate ait süreçlerde görev almaktadır (173). Geri çağırma sürecindeki parietal aktivasyon, geri çağırılmış bilginin tekrarlanması ile yakından ilişkilidir. fMRG görüntüleri çalışma belleği ödevlerinde parietal aktivasyon, özellikle de lateral parietal bölgedeki Brodmann 40' a tekabül eden angular girusta aktivasyon belirlemişlerdir. Angular girustaki aktivite, çalışma belleğinin yürütücü fonksiyonundan daha ziyade, işitsel ya da görsel bir anının tekrarlanması sırasında ortaya çıkıyordu (54). Bu çalışmalara ek olarak parietal korteksin özellikle sol tarafındaki işlevleri anlamaya yönelik araştırmalarda metin okuma, muhakeme ve aritmetik faaliyetler gibi rollere odaklanılmıştır (174,175). Son zamanlarda ise sol lateral parietal korteksin (LLPC) belleğin geri çağırılmasında [retrieval] yaptığı katkı üzerinde durulmaya başlandı (173).

Sağlıklı insanlarda fMRG kullanılarak yapılan çalışmalarda, kişilerin daha önce karşılaşılan eski bilgi ile yeni bilgiyi nasıl ayırdıkları, yani böylesi durumlarda beyinde nasıl bir aktivite olduğu üzerinde durulmuştur. Deney temel olarak kişilere daha önce gösterilmiş objeleri tekrar gösterme ve daha önce karşılaşılmamış olan yeni objeleri gösterme üzerine dizayn edilmişti. Eski ile yeni başarıyla ayırt edebilen deneklerde özellikle yoğun LLPC aktivitesi tespit edilmiştir (176,177). Buna ek olarak, lateral parietal korteksteki alt bölgelerin aktivitesi hatırlama, aşinalık gösterme ya da bellekteki kaynağın veya ögenin farklılaşması sonucu değişkenlik göstermektedir. Aslında bu farklılaşma yukarıda da bahsedildiği üzere, lateral parietal korteks aktivitesinin “yeni” ya da “eski” objelere verdiği yanıt benzerdir (178).

LLPC gösterdiği faaliyet üzerinden genel olarak dorsal ve ventral alanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Dorsal alanda yani “yukardan aşağı” sistemde bulunan intraparietal sulkus (IPS) aşinalık gösterme işlevinden sorumlu iken, ventral alanda yani “aşağıdan yukarı” sistemde bulunan angular girus ise daha çok hatırlama işlevinden sorumludur (172,179–181). Başka bir deyişle sol IPS’deki BOLD aktivitesi test maddelerine aşinalık oluştururken onların hatırlanmasını sağlamamıştır. Sol angular girusta meydana gelen BOLD aktivitesi ise test maddelerinin hatırlanmasını sağlarken o maddelere ait herhangi bir aşinalık göstermemiştir (182). Tanıma-teşhis hafızası “hatırlama” ve “aşinalık” gibi iki farklı bellek süreci tarafından desteklenmektedir. Eğer tanınan ya da teşhis edilen test maddesi, kalitatif bir bilginin geri çağırılmasına neden oluyorsa bu durumda “hatırlama” dediğimiz olay ortaya çıkar. Söz konusu bu hatırlama bilgisi, üzerinde çalışma yapılan maddenin kimliğine ait bilgiler yanında içeriğine ait detayları da verir. Bunun tersine “aşinalık” ise, bağlamsal bilgiden yoksun, geçmişte ortaya çıkan bir duyguya ait bir veridir. Hatırlama ve aşinalık süreçleri her ne kadar birbirlerinden farklı görünse de “eski” ve “yeni” şeklindeki kavramsal ayrıştırmada her ikisi de görev alır (183).

LPC’ nin episodik bellek süreçlerine olan etkisi bu bölgede fokal lezyonu olan hastalarda da gözlenmiştir, ancak benzer semptomlar farklı beyin bölgelerindeki hasar sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. 1967 yılında sağ parietal lezyonu olan hastalarda görsel uyaranlarla test edilen tanıma hafızasının bozulduğu tespit edilmiştir. Sol parietal ve temporal bölgede hasarları olan hastalarda da benzer şekilde tanıma

hafızası bozukluğu gözlenmiştir (184). Sağ parietal hasarlı hastalarda bunlara ilaveten görsel ihmal ve görsel algılamada bozukluk söz konusudur (185). Bu bilgilerin tersine 1968 yılında tek taraf hasarlı hastalarda yapılan bir çalışmada, sağ parietal hasarı olan bazı hastaların yine tek taraflı temporal hasarlı hastalarla karşılaştırıldığında yüz tanıma belleği ve basit paternlerinin bozulmadığı bildirilmiştir (186). Sağlıklı insanlarda yapılan bir fMRG çalışmasında eylemlerin izletildiği deneklerin lateral parietal bölgelerinin anlamlı derece aktif olduğu görülmesine rağmen, bu bölgeleri hasarlı hastaların genellikle aynı görevde iyi performans gösterdikleri belirlenmiştir (176). Dolayısıyla parietal bölge alt lokalizasyonlarının her birinin farklı görev alması ve bu alt bölgelerin sayısal çokluğu lezyon çalışmalarının sonuçlarını tartışmalı kılmıştır. Ancak yalnızca LPC hasarı olan 6 hastada yapılan bir araştırma (5 hasta sol, 1 hasta ise sağ hemisfer lezyonlu) hastaların geri çağırma, tanıma, kaynak belleği, hatırlama/bilme muhakemesi, otobiyografik bellek ve otobiyografik söyleyiş nitelikleri testlerle değerlendirilmiştir. Bu testler temel olarak hatırlama ve aşinalık süreçlerini gözlemlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak hastaların hiçbirinde amnezi olmadığı kanaatine varılsa da, ileriye dönük bellek test sonuçları üzerinden hastaların hatırlama süreçlerinde ciddi bozulmalar olduğu belirlenmiştir (172).

Wang ve arkadaşları yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında hippokampusu uyarmak için lateral parietal korteksi kullanmayı düşünmüşlerdir (2). Daha önce insan, maymun ve ratlarda hippokampus ve lateral parietal korteksin bellekle etkileşimleri temel alınarak (173) yapılan bir çalışmada perirhinal korteks, parahippokampal korteks ve retrosplenial korteksin geniş bir ağ oluşturarak belleğin düzenlenmesinde görev aldığı ortaya konmuştu (187). Bu sonuçlar aslında daha öncelerden ortaya konulan lateral parietal korteksin retrosplenial ve parahippokampal kortekse projeksiyon yaptığının gösterildiği çalışmalarla da uyumlu idi (188,189). İşte bütün bu verilerden yola çıkan Wang ve arkadaşları TMS öncesi ve sonrasında fMRG görüntülerini aldıkları deneklerin, lateral parietal korteksine manyetik alan uygulamışlardır. fMRG görüntülerinde precuneus/retrosplenial korteks, fusiform/parahippokampal korteks, superior parietal korteks ve lateral parietal kortekste sham grubu ile karşılaştırıldığında aktivite artışı bulmuşlardır (2). Özellikle

fusiform/parahippokampal korteksteki aktivite artışı Wang ve ekibinin yaptığı yüz ipuculu kelime hatırlama bellek testinde deneklerin başarılı oluşunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda ise posterior singulat girus, anterior supramarjinal girus ve anterior parahippokampal girustaki küçük lokalizasyonlarda aktivite artışı gözlemledik. Bu sonuçlar Wang'ın çalışmasının sonuçları ve literatürle kısmen uyumludur. Wang'ın çalışmasında aktivite artışı olan bölgelerin hem sayıca fazlalığı hem de geniş bir alan oluşturması, muhtemelen söz konusu çalışmanın sağlıklı insanlarda yapılmış olması ve TMS' nin kısa süreli etkilerinin ortaya çıkışı ile ilişkilidir. Çünkü biz çalışmamızda fMRG verisini TMS' den 2 hafta sonra aldık, Wang ve ekibinin çalışmasında ise bu veri yaklaşık 24 saat sonra alınmıştı. Dolayısıyla lateral parietal korteksin TMS ile uyarımının Alzheimer hastalarında oluşturduğu bölgesel aktivite artışı, geçen uzun süre göz önüne alındığında nispeten tartışmalıdır.

Episodik bellek süreçlerinde lateral parietal korteks bölgesine oldukça yakın ve bazen birbiri yerine kullanılabilen lateral posterior parietal korteks (PPC) aktivitesi ile hatırlama süreci oluşurken, aynı zamanda dikkat mekanizmasının da faaliyete geçtiği gösterilmiştir (190). Literatürdeki pek çok araştırma lateral PPC' nin motor hareket niyetliliği (191), karar verme (192), zihinsel hesaplama (175) ve çalışma belleği (193) süreçlerinde görev aldığını ortaya koymuştur. Bunun yanında lateral PPC, esnek değişim ve dikkatin paylaşılması gibi farklı dikkat süreçlerine özellikle hedef odaklı seçim görevlerinde katkı yapmaktadır (194).

PPC' nin dorsal ve ventral kısımları farklı faaliyet gösterir. Dikkatin yukardan aşağı paylaşılması, dorsal PPC' nin de dahil olduğu, birbiriyle yüksek bağlantısalık içeren frontoparietal ağ tarafından sağlanır (195). Dorsal PPC alanı özellikle de sol IPS başarılı episodik geri çağırma mekanizmasında görev almaktadır (196). Güncel beyin parselleme çalışmaları yoluyla sol IPS ile dorso lateral prefrontal korteksin bir alt modül ağı oluşturduğu, bu ağ sayesinde aşinalık yargısı ile dikkat kontrolünün sağlandığı bilgisine ulaşılmıştır (178). Ventral PPC dikkatin yönünün değiştirilmesini kolaylaştırmaktadır. Ventral parietal hasarı olan kişilerde hedef odaklı süreçlerden daha çok refleksif dikkat süreçlerinin etkilendiği gösterilmiştir. Ancak yine de, dorsal ve ventral dikkat sistemlerinin dinamik olarak etkileşimde olduğu ventral PPC' de meydana gelen hasarın da hedef odaklı süreçleri bozabileceği ortaya konmuştur (197).

Parietal korteksin işlevi konusunda yukarıda ele aldığımız literatürdeki bilgilerle bizim çalışmamızın NPT sonuçları arasında dikkat ve yürütücü işlevler bakımından uyum görünmektedir. Parietal korteks bölgesi ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz NPT test skorları, 15 kişilik genel grupta Saat Çizimi ( $p=0,038$ ) iken, hipokampal aktivite artışı görülen grupta ise Oryantasyon ( $p=0,02$ ), Mental Kontrol III Yanlış ( $p=0,038$ ), Sözel Akıcılık Hayvan ( $p=0,01$ ), Sözel Akıcılık KAS ( $p=0,028$ ) idi. Bellek süreçleri açısından hastalarımızda ortaya çıkan bulgular tatmin edici olmasa da, belleğin dikkate yönelik işlevi ile yürütücü işlevlere dair test skorlarında istatistiksel anlamlı sonuçlar ortaya çıktı. Bu bulgular lateral parietal korteks lokalizasyonuna yapılan TMS tedavisini Alzheimer hastalarında yeni bir tedavi yöntemi olarak tartışmaya sokabilir. Çünkü parietal bölgeye odaklanılan ve episodik bellek, bağlamsal bellek, yeni-eski ayrımı gibi belleğin pek çok yönüne değinilen fMRG çalışması olmasına rağmen, bellek fonksiyonları için bu bölgenin uyarıldığı TMS araştırmaları oldukça az sayıdadır. Böylesi bir sonuçtan, parietal kortekste lateral parietal korteks, posterior parietal korteks, angular girus, inferior parietal sulkus gibi pek çok alanın birbiri içine geçmesi ve gerek bu bölgelerin kesin olarak belirlenmesinde gerekse TMS için hedeflenmesinde yaşanan zorluklar sorumlu olabilir.

Singulat korteks beynin orta hattında oluşan bir yapıdır. Aralarında retrosplenial korteks ile precuneusun olduğu yapılarla çevrelenmiştir. Posterior singulat korteks ise singulat korteksin kuyruk kısmı olup, anterior singulat korteksin posterioruna lokalizedir. Bu alan sitoarkitektonik olarak Brodman'ın 23 ve 31. bölgelerine tekabül etmektedir. Posterior singulat korteks beynin istirahat durumundaki aktivitesinin temel nodlarından biridir. Bu bölgenin pek çok ağ ile bağlantı kurduğu ve çeşitli fonksiyonlara katıldığı belirlenmiştir (198). Posterior singulat korteks kortikal bir merkez olarak pek çok diğer alanla yapısal bağlantı kurmaktadır (199). Bu alan aynı zamanda hem dinlenme esnasında hem de kognitif ödevler esnasında metabolik olarak en yüksek aktivite gösteren alanlardan biridir (200). Fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarına göre posterior singulat korteks, yerine getirilen görevlerdeki değişikliklere verilen cevabın kognitif olarak yeniden yapılandırılmasında görev almaktadır (201). Dorsal posterior singulat korteks

frontoparietal ağ ile oldukça yüksek düzeyde bağ kurar ve böylece kognitif kontrolde görev alır. Lezyon çalışmaları posterior singulat korteksin entorhinal ve parahippokampal kortekslerle güçlü bağlantılar kurduğunu ve mekansal bellek, bağlamsal öğrenme, otobiyografik bellek ile bellek geri çağırımında [retrieval] görev aldığını göstermiştir (202). Ayrıca bu bölge duygusal işlemlerde de görev alır. Özellikle otobiyografik anılardaki duygusal yoğunluğun başarılı bir şekilde hatırlanmasında posterior singulat korteksin rol oynadığı ve duygusal uyarandan bağımsız olarak bilateral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Kısaca posterior singulat korteksin duygu ve bellek arasındaki etkileşimleri yönlendirdiği söylenebilir (202). Bizim çalışmamızda NPT skorlarındaki değişimler göz önüne alındığında posterior singulat girus ile ilişkili net bir test skoru olduğunu söyleyemiyoruz. Her ne kadar Görsel Bellek USB Tanıma test skorları genel 15 kişilik grupta ( $p=0,057$ ) ve hippocampal aktivite artışı olan grupta ( $p=0,054$ ) seviyelerine erişmişse de anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Dolayısıyla hastalarımızda görülen bu bölgedeki aktivite artışı kesin davranışsal çıktılarla desteklenememiştir.

Supramarjinal girus, angular girusun anterioruna lokalize olmuş biçimde bulunur. İ inferior parietal lobülü oluşturan bu iki kompleks multimodal yapı aynı zamanda somatasensöryel, görsel ve işitsel girdileri beyinden almaktadır. Supramarjinal girus dil devresinin önemli bir parçası olarak görülmesi de, kelimeleri anlamları ile ilişkilendirme sürecinde angular girusla birlikte çalışır. Supramarjinal girus dokunsal duyu verilerini yorumlayan ve mekan ile vücut uzuvlarının konumlarının algılanmasında rol alan somatosensöryel asosiyasyon korteksinin bir parçasıdır. Angular girus ile supramarjinal girus nöronları nesnelere tanımlanması ve kategorize edilmesi sürecinde, dilin fonolojik ve semantik yönlerinin kullanılmasına imkan tanır (203). Buna ek olarak görüntüleme çalışmaları, sol superior temporal alan ile supramarjinal girusun alt birimlerinin kesiştiği bölgelerin ya da sol temporal korteksin sözel kısa süreli bellek işlevlerinde rol aldığını belirlemiştir (204). Bu sonuçları destekleyen başka bir görüntüleme çalışmasında ise, deneklere kelimeler görsel olarak verilmiş ve kısa süreli hafızanın fonolojik işlem süreci gözlenmiş. Sonuç olarak bu fonolojik işlem sürecinde supramarjinal girusun görev aldığı tespit edilmiştir (205). Tez çalışmamızda semantik ve fonemik adlandırma süreçlerini



değerlendirdiğimiz Boston Adlandırma Testi' nde hem 15 kişilik genel grupta hem de hippokampal aktivite artışı görülen grupta bu teste ait skorlar artış göstermişse de, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bunun yanında daha çok yürütücü işlevleri değerlendirmeye aldığımız Sözel Akıcılık Hayvan ( $p=0,01$ ) ve Sözel Akıcılık KAS ( $p=0,028$ ) testleri hippokampal aktivite artışı olan grupta anlamlı sonuçlara ulaşmıştır.

Parahippokampal girus parahippokampal korteksin bir alt bölgesidir ve inferior temporo-okspital korteksin medialine konumlanmıştır. Parahippokampal korteks bağlamsal birleşim süreçlerinde etkili olan geniş bir ağın elemanıdır. Hippokampus ve parahippokampal korteksin kognitif süreçlerde farklı roller aldığı ortaya konmuştur. Hippokampusün çağrışımsal öğrenme ve bellek ile ilişkili olduğu gösterilmişken (206), parahippokampal korteksin episodik bellek (207), uzamsal süreçler (208) ve yeni uyaranların kodlanmasında (209) görev aldığı belirlenmiştir. Parahippokampal korteks bağlamsal asosiyosyan süreçlerinde rol alan ağın önemli bir parçasıdır (210). fMRG çalışmaları bir bağlama sahip olan nesne ve şekillerin bağlamı olmayanlara kıyasla sağ ve sol parahippokampal korteksi daha fazla aktif hale getirdiğini ortaya koymuştur. Bunun yanında semantik bağlama haiz nesnelere sol parahippokampal alanı aktif ederken, bir anlamı olmayan bağlamsal nesnelere sağ parahippokampal alanı aktif hale getirdiği belirlenmiştir (211). Çalışmamızda posterior singulat korteks bahsinde geçtiği üzere, yine Görsel Bellek USB Tanıma test skorlarındaki istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmayan düzelenin, parahippokampal girusta bulduğumuz aktivite artışı ile ilişkili olduğu söylenebilir.

MRS bulgularında, metabolit değerlerini özellikle de NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr oranlarını değerlendirmeye aldık. Literatürde, sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında NAA/Cr' nin Alzheimer hastalarının sol hippokampusünde azaldığı ancak Cho/Cr oranında bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (212). Yine hippokampüsteki metabolit oranlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise Alzheimer hastaları ile hafif bilişsel bozukluklu olan ve öznel kognitif düşüş yaşayan kişilerde NAA/Cho seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada öznel kognitif düşüş yaşayan kişilerde Cho değerinin yüksek olduğu, Alzheimer hastalarında ise NAA değerinin normalden düşük olduğu saptanmıştır (213). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda TMS tedavisi sonrasında

hiçbir metabolit seviyesinde bir artış gözlemedik. Yalnızca hippokampal aktivite azalışı olan grupta tedavi sonrası Cho/Cr oranında belirgin bir düşüş saptandı ( $p=0,027$ ). Bunun yanında hippokampal aktivite artışı olan grupta Cho/Cr oranında bir artış gözlemlenmişse de istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmıştır ( $p=0,05$ ). Sağlıklı kontroller, hafif bilişsel bozukluk gösteren kişiler ve Alzheimer hastalığı olanların hippokampüsünde Cho/Cr oranının tespit edildiği bir çalışma ile bizim çalışma sonucumuzu karşılaştırıp değerlendirmeye aldık. Söz konusu çalışmada Cho/Cr oranları sırasıyla sağlıklı kontrollerde  $1,08 \pm 0,16$ , hafif bilişsel bozukluk gösterenlerde  $1,04 \pm 0,14$  ve Alzheimer hastalarında  $1,12 \pm 0,11$  bulunmuştu (214). Bu üç kognitif durum arasında istatistiksel olarak bir fark olmaması ve literatürde hippokampal düşük Cho/Cr oranının Alzheimer hastalarında yükseldiğine hatta MCI' dan demansa geçişte bir marker olduğuna dair veriler vardır (149). Dolayısıyla bu durum, 1,09' dan 0,79 seviyelerine inen oransal sonuca dair yorumları tartışmalı kılmaktadır. Çünkü TMS tedavisi nöral bağlantısallıkta bir etkileşime yol açarak bir şekilde Alzheimer hastalarımızda Cho/Cr' yi ciddi oranda azaltmıştır. TMS' nin lateral parietal korteks üzerinden hippokampüsü çok etkili bir şekilde uyardığını tespit edemediğimiz tez çalışmamızda elde ettiğimiz bu MRS bulguları, beyin ağlarının ve bağlantısallığının tahmin edilenden de kompleks bir yapı olduğunu tekrar gözler önüne sermektedir. Bütün bunlara ek olarak, araştırmamızdaki hasta grubunda hippokampal atrofinin yoğun olması, hedeflenen bölgedeki metabolit değerlerinin tespitini engellemiş olabilir. Dolayısıyla bu tarz hastaların atrofiye uğramış hippokampüsü üzerine daha net ve kesin sonuç verecek MRS çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 8. SONUÇ

TMS uygulamasının lokalizasyonunda daha önce de belirttiğimiz üzere hippocampüse bir maske koymuştuk. Koyduğumuz maskenin beyin korteksinde yüksek fonksiyonel aktivite paterni gösterdiği bölgeyi tohum tabanlı analizle belirleyerek TMS' yi oraya uyguladık. fMRG analizinde hippocampüse yerleştirilen bu maskenin fonksiyonel aktivite gösterdiği alanlardan birinin de frontal korteks olduğunu gördük. Ancak bağlantısallık seviyesi değerinin, lateral parietal kortekste daha yüksek olması uygulama bölgesi olarak lateral parietal korteksi seçmemize neden oldu. Dolayısıyla hippocampal aktiviteyi arttırmak için lateral parietal korteksin uyarılması iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Buna ek olarak hippocampal alan ile parietal ve frontal korteksin bir ağ oluşturduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz tüm bu sonuçlar literatürle uyumludur.

Nöropsikometrik testlerdeki bulgular göz önüne alındığında, daha çok yürütücü işlevler ve dikkatle ilgili fonksiyonlarda belirgin bir iyileşme görüldüğünü özellikle hippocampal maske aktivitesinin tedavi sonrası arttığı grupta belirledik. Bu durum lateral parietal korteks uyarımının sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Zira parietal kortekse odaklanılan fMRG çalışmalarında, bu lokalizasyonda bulunan alt bölgelerin dikkatle ve kısmen yürütücü işlevlerle alakalı olduğunu gösterilmişti. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Alzheimer hastalarındaki bozulan bellek süreçlerinin düzenlenmesine yeterince katkı verememiştir. Bu tarz hastaların TMS ile tedavisinde uygulama lokalizasyonu olarak sıkça tercih edilen dorsolateral prefrontal korteks, literatürde de gösterildiği üzere bellek işlevleri üzerinde çok da etkili sonuçlar vermemektedir. Belki dorsolateral prefrontal kortekse yapılan TMS uygulamasının yanında lateral parietal kortekse de uyarım yapılarak kombine bir anlayış geliştirilebilir. Buna ek olarak Wang ve arkadaşları lateral parietal korteksi uyarırken geniş bir bellek testi yerine sadece yüz ipuculu kelime testini kullanıp diğer bellek fonksiyonlarına ait testleri kullanmayı tercih etmemişlerdir (2). Bu da uygulama yapılan bölgenin aslında çağrışımlı bağlamsal bellekte ve yüz hatırlama ile ilişkili işlevlerde etkili olduğunu, diğer bellek süreçlerindeki yerinin araştırılmaya açık olduğunu göstermektedir. Ayrıca Wang ve ekibi bu işlemleri sağlıklı insanlarda

gerçekleştirmiştir. Bizim çalışmamızda ise progresif özellik gösteren Alzheimer hastaları aynı protokolle tedavi sürecine sokulup değerlendirmeye alınmıştır. Özellikle hippokampus aktivitesinde azalma olan grup göz önüne alındığında TMS tedavisinin, nöral yıkımın yani progresyonun önüne geçemediği sonucuna varılabilir. Son olarak Wang ve arkadaşları, TMS uygulamasından hemen 24 saat sonra değerlendirme testlerini gerçekleştirmiştir. Beyin uyarıcı etkilerin kısa sürede gözlenip değerlendirildiğini düşünürsek bu zaman zarfı, TMS uyarımının uzun süreli etkilerini değerlendirmek için yeterli değildir. Biz çalışmamızda bu süreyi 2 haftaya çıkardık, bizim çalışmamızın bulgularında meydana gelen belirgin farkın nedenlerinden birinin de söz konusu bu zaman farkı olduğu söylenebilir.

Lateral parietal korteksin TMS ile uyarımı Alzheimer hastalarında bellek süreçlerine yeterince etki edememiş, bunun yerine hastaların dikkat ve yürütücü işlevlerinde düzelme sağlamıştır. Söz konusu bu bölgenin Alzheimer hastalığında bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi için daha kapsamlı ve derin araştırmalara ihtiyaç olduğu bizim çalışmamız sonucunda vardığımız kanaattir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Husain M, Schott JM, ed. *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia*. Oxford University Press; 2016. doi:10.1093/med/9780199655946.001.0001.
2. Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, Ryals AJ, Dokucu ME, Brandstatt KL, vd. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science (80)*. 2014;345(6200):1054–1057.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, vd. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112–2117.
4. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* 1997;349(9064):1546–9.
5. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin. Anat.* 1995;8(6):429–31.
6. Borenstein AR, Mortimer JA. *Alzheimer's Disease: Life Course Perspectives on Risk Reduction*.; 2016. doi:10.1016/C2013-0-09700-9.
7. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377(9770):1019–1031.
8. Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J. Cell Sci.* 2007;120(23):4081–4091.
9. Braak H, Braak E, Bohl J, Bratzke H. Evolution of Alzheimer's disease related cortical lesions. *J. Neural Transm. Suppl.* 1998;54:97–106.
10. Prince M, Albanese E, Pender R, Ferri C, Mazzotti DR, Piovezan RD, vd. *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction An Analysis Of Protective And Modifiable Factors Supported By Dr Maëlenn Guerchet Dr Matthew Prina.*; 2014. Available at: [www.daviddesigns.co.uk](http://www.daviddesigns.co.uk). Erişim Kasım 7, 2018.
11. WHO World Health Statistics 2012. *WHO* 2015. Available at: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/). (Erişim Kasım 7, 2018.)
12. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of

- young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):793–806.
13. Hampel H, Lista S. Alzheimer disease: From inherited to sporadic AD-crossing the biomarker bridge. *Nat. Rev. Neurol.* 2012. doi:10.1038/nrneurol.2012.202.
  14. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368(9533):387–403.
  15. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-Wide Association Studies in Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.* 2008;65(3):329–34.
  16. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999;399(6738 Suppl):A23-31.
  17. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell S, Betensky R, Hyman B. APOE $\epsilon$ 2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2015;77(6):917–929.
  18. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, vd. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia. *JAMA* 2015;313(19):1924.
  19. Bredezen DE. Metabolic profiling distinguishes three subtypes of Alzheimer's disease. *Aging (Albany, NY).* 2015. doi:10.18632/aging.100801.
  20. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, vd. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9.
  21. de Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, Wilson RS, Bennett DA. From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;911:240–53.
  22. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, vd. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000. doi:10.1212/WNL.55.4.484.
  23. Gold CA, Budson AE. Memory loss in Alzheimer's disease: Implications for development of therapeutics. *Expert Rev. Neurother.* 2008. doi:10.1586/14737175.8.12.1879.
  24. Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu. Rev. Psychol.* 2002. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.

25. Binder JR, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.* 2011. doi:10.1016/j.tics.2011.10.001.
26. Bouton ME, Moody EW. Memory processes in classical conditioning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004;28(7):663–674.
27. Lum JAG, Conti-Ramsden G, Page D, Ullman MT. Working, declarative and procedural memory in specific language impairment. *Cortex.* 2012;48(9):1138–54.
28. Budson AE, Price BH. Memory Dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(7):692–699.
29. Tippett LJ, Meier SL, Blackwood K, Diaz-Asper C. Category specific deficits in Alzheimer’s disease: fact or artefact? *Cortex.* 2007;43(7):907–20.
30. Starr JM, Loeffler B, Abousleiman Y, Simonotto E, Marshall I, Goddard N, vd. Episodic and semantic memory tasks activate different brain regions in Alzheimer disease. *Neurology* 2005. doi:10.1109/CINC.2010.5643839.
31. Hamann S, Monarch ES, Goldstein FC. Impaired fear conditioning in Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia* 2002;40(8):1187–95.
32. Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS, Skalina S, Giovannetti T, Gitlin HL, vd. Declarative and Procedural Learning, Quantitative Measures of the Hippocampus, and Subcortical White Alterations in Alzheimer’s Disease and Ischaemic Vascular Dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol. (Neuropsychology, Dev. Cogn. Sect. A)* 1998. doi:10.1076/jcen.20.1.30.1490.
33. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working Memory and Control of Attention in Persons With Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 2007. doi:10.1037/0894-4105.21.4.458.
34. Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer’s disease. *Eur. Radiol.* 2006;16(1):193–206.
35. Fleischman DA, Wilson RS, Gabrieli JDE, Schneider JA, Bienias JL, Bennett DA. Implicit memory and Alzheimer’s disease neuropathology. *Brain* 2005;128(9):2006–2015.
36. Wig GS, Grafton ST, Demos KE, Kelley WM. Reductions in neural activity underlie behavioral components of repetition priming. *Nat. Neurosci.* 2005.

doi:10.1038/nm1515.

37. D Baddeley A. *The handbook of memory disorders.*; 2002. doi:10.1016/S0165-0114(83)80081-5.
38. Sperling RA, LaViolette PS, O’Keefe K, O’Brien J, Rentz DM, Pihlajamaki M, vd. Amyloid Deposition Is Associated with Impaired Default Network Function in Older Persons without Dementia. *Neuron* 2009;63(2):178–188.
39. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1124(1):1–38.
40. Delis DC, Massman PJ, Butters N, Salmon DP, et al. Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol. Assess.* 1991;3(1):19–26.
41. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2(4):a006171.
42. Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer’s disease. *Brain* 2001;124(Pt 1):96–102.
43. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnick SM, Zonderman AB, vd. Visual memory predicts Alzheimer’s disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003;60(7):1089–93.
44. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Bäckman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch. Neurol.* 2000;57(6):839–44.
45. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001;58(9):853–8.
46. Lange KL, Bondi MW, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Thomas RG, vd. Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer’s disease: examination of the effect of APOE genotype. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002;8(7):943–55.
47. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V, vd. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001;58(12):1985–92.
48. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer’s and Huntington’s disease. *Brain* 1991;114 ( Pt 4):1547–58.



49. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 1992;49(12):1253–8.
50. Aronoff JM, Gonnerman LM, Almor A, Arunachalam S, Kempler D, Andersen ES. Information content versus relational knowledge: semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2006;44(1):21–35.
51. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004;42(9):1212–1222.
52. Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996;93(24):13547–51.
53. Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Back-Madruga C, McPherson S, vd. Relational Integration and Executive Function in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology* 2004;18(2):296–305.
54. Baddeley A. Working memory: Looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003;4(10):829–839.
55. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 1991;114 ( Pt 6):2521–42.
56. Collette F, Van der Linden M, Bechet S, Salmon E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1999;37(8):905–18.
57. Kirova A-MM, Bays RB, Lagalwar S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:1–9.
58. Possin KL. Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase* 2010;16(6):466–87.
59. Quental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One* 2013;8(7):e68398.
60. Tales A, Butler SR, Fossey J, Gilchrist ID, Jones RW, Troscianko T. Visual search in Alzheimer's disease: a deficiency in processing conjunctions of

- features. *Neuropsychologia* 2002;40(12):1849–57.
61. Festa EK, Insler RZ, Salmon DP, Paxton J, Hamilton JM, Heindel WC. Neocortical Disconnectivity Disrupts Sensory Integration in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology* 2005;19(6):728–738.
  62. Parasuraman R, Greenwood PM, Alexander GE. Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia* 2000;38(8):1126–35.
  63. Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003;60(5):802–8.
  64. Ball K, Owsley C. Driving competence: it's not a matter of age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003;51(10):1499–501.
  65. Caine D. Posterior Cortical Atrophy: A Review of the Literature. *Neurocase* 2004;10(5):382–385.
  66. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 2004;63(7):1175–80.
  67. Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003;74(11):1521–9.
  68. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers. Res. Ther.* 2009. doi:10.1186/alzrt7.
  69. Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, vd. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch. Neurol.* 2004. doi:10.1001/archneur.61.12.1852.
  70. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, vd. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin. Ther.* 2010;32(7):1234–1251.

71. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, vd. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(2):214–9.
72. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000. doi:10.1212/WNL.54.12.2261.
73. Aronson S, Baelen B Van, Kavanagh S, Schwalen S. Optimal Dosing of Galantamine in Patients with Mild or Moderate Alzheimer’s Disease. *Drugs Aging* 2009;26(3):231–239.
74. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, vd. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer’s disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7184):633–8.
75. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson’s disease dementia. *Cochrane database Syst. Rev.* 2006;(1):CD004747.
76. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer’s disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2005;3(3):137–48.
77. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, vd. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer’s disease— rivastigmine patch versus capsule. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007;22(5):456–467.
78. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J. Alzheimers. Dis.* 2008;13(1):97–107.
79. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term Course and Effectiveness of Combination Therapy in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008;22(3):209–221.
80. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer’s disease. *Biomed. Pharmacother.* 2018;98(June 2017):297–307.

81. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)* 1985;1(8437):1106–7.
82. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007;9(1):527–565.
83. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406(6792):147–150.
84. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex.* 2009;45(9):1025–34.
85. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.* 2013;6(1):1–13.
86. Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. Three-Dimensional Head Model Simulation of Transcranial Magnetic Stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004;51(9):1586–1598.
87. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J. Med. Ethics* 2011;37(3):137–143.
88. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet. Neurol.* 2003;2(3):145–56.
89. Najib U, Bashir S, Edwards D, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011;22(2):233–251.
90. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Device and Foundational Techniques. İçinde: Humana Press, New York, NY; 2014:3–13.
91. Davis NJ, Gold E, Pascual-Leone A, Bracewell RM. Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications. *Eur. J. Neurosci.* 2013;38(7):n/a-n/a.
92. Fried PJ, Elkin-Frankston S, Rushmore RJ, Hilgetag CC, Valero-Cabre A. Characterization of Visual Percepts Evoked by Noninvasive Stimulation of the Human Posterior Parietal Cortex. Baker CI, ed. *PLoS One* 2011;6(11):e27204.

93. Mottaghy FM, Krause BJ, Kemna LJ, Töpper R, Tellmann L, Beu M, vd. Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci. Lett.* 2000;280(3):167–70.
94. Robertson EM, Tormos JM, Maeda F, Pascual-Leone A. The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb. Cortex* 2001;11(7):628–35.
95. Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating Neural Networks With Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Dorsal Premotor and Primary Motor Cortices. *J. Neurophysiol.* 2003;90(2):1071–1083.
96. Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 2007;176(4):603–615.
97. Quentin R, Elkin Frankston S, Vernet M, Toba MN, Bartolomeo P, Chanes L, vd. Visual Contrast Sensitivity Improvement by Right Frontal High-Beta Activity Is Mediated by Contrast Gain Mechanisms and Influenced by Fronto-Parietal White Matter Microstructure. *Cereb. Cortex* 2016;26(6):2381–2390.
98. Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014;111(41):E4367–E4375.
99. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur J-P, Magistris MR, vd. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin. Neurophysiol.* 2008;119(3):504–532.
100. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve. Suppl.* 2000;9:S26-32.
101. Merabet LB, Theoret H, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function. *Optom. Vis. Sci.* 2003;80(5):356–68.
102. Shirota Y, Sommer M, Paulus W. Strength-Duration Relationship in Paired-

- pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Its Implications for Repetitive TMS. *Brain Stimul.* 2016;9(5):755–761.
103. Currà A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002;59(12):1851–9.
  104. Fitzgerald P, Fountain S, DASKALAKIS Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin. Neurophysiol.* 2006;117(12):2584–2596.
  105. Ficarella SC, Battelli L. The critical role of the dorsal fronto-median cortex in voluntary action inhibition: A TMS study. *Brain Stimul.* 2017;10(3):596–603.
  106. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J. Neural Transm.* 2010;117(1):105–122.
  107. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of the Literature. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011;28(1):67–74.
  108. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000;10(2):232–7.
  109. Guthrie MD, Gilbert DL, Huddleston DA, Pedapati E V., Horn PS, Mostofsky SH, vd. Online Transcranial Magnetic Stimulation Protocol for Measuring Cortical Physiology Associated with Response Inhibition. *J. Vis. Exp.* 2018;(132). doi:10.3791/56789.
  110. Terao Y, Ugawa Y. Studying higher cerebral functions by transcranial magnetic stimulation. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2006;59:9–17.
  111. Ni Z, Müller-Dahlhaus F, Chen R, Ziemann U. Triple-pulse TMS to study interactions between neural circuits in human cortex. *Brain Stimul.* 2011;4(4):281–293.
  112. Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, vd. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 2008;586(16):3927–3947.

113. Fargo KN, Aisen P, Albert M, Au R, Corrada MM, DeKosky S, vd. 2014 Report on the Milestones for the US National Plan to Address Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement.* 2014;10(5):S430–S452.
114. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Birks JS, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006:CD005593.
115. Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Exp. Gerontol.* 2011;46(8):611–27.
116. Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev. Neurosci.* 2013;24(4):431–42.
117. Cantone M, Di Pino G, Capone F, Piombo M, Chiarello D, Cheeran B, vd. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(8):1509–1532.
118. Innocenti I, Giovannelli F, Cincotta M, Feurra M, Polizzotto NR, Bianco G, vd. Event-related rTMS at encoding affects differently deep and shallow memory traces. *Neuroimage* 2010;53(1):325–330.
119. Manenti R, Cotelli M, Robertson IH, Miniussi C. Transcranial brain stimulation studies of episodic memory in young adults, elderly adults and individuals with memory dysfunction: A review. *Brain Stimul.* 2012;5(2):103–109.
120. Devi G, Voss HU, Levine D, Abrassart D, Heier L, Halper J, vd. Open-Label , Short-Term , Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Alzheimer ' s Disease With Functional Imaging Correlates and Literature Review. 2014;29(3):248–255.
121. Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: A comparative study with unilateral high-frequency rTMS. *Brain Inj.* 2014;28(13–14):1682–1686.
122. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z, vd. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J. Alzheimer's Dis.* 2015;48(2):463–472.

123. Lee J. Treatment of Alzheimer ' s Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with. 2016;12(1):57–64.
124. Neuroscience H, Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, Mangano GR, Oliveri M, vd. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment : the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. 2012;6(April):1–8.
125. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J. Neurol.* 2012;259(1):83–92.
126. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, vd. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2006;63(11):1602–1604.
127. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur. J. Neurol.* 2008;15(12):1286–1292.
128. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, vd. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011;82(7):794–797.
129. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, vd. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J. Neural Transm.* 2011;118(3):463–471.
130. Haffen E, Chopard G, Pretalli JB, Magnin E, Nicolier M, Monnin J, vd. A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimul.* 2012;5(3):264–266.
131. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigrekht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer ' s disease : a randomized , double-blind study. *J. Neural Transm.* 2013;120(5):813–819.



132. Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, Rektorova I. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: A pilot study. *J. Neurol. Sci.* 2014;346(1–2):318–322.
133. Rutherford G, Lithgow B, Moussavi Z. Short and Long-term Effects of rTMS Treatment on Alzheimer ' s Disease at Different Stages : A Pilot Study. *J Exp Neurosci.* 2015 Jun 3;9:43-51
134. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015 Oct; 27(5): 280–288
135. Rabey JM, Dobronevsky E, Rabey JM. Repetitive transcranial magnetic stimulation ( rTMS ) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer ' s disease : clinical experience. *J. Neural Transm.* 2016. doi:10.1007/s00702-016-1606-6.
136. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Clin. Neurol.* 2016;12(1):57–64.
137. Zhao J, Li Z, Cong Y, Zhang J, Tan M. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer ' s disease patients. 2017;8(20):33864–33871.
138. Sale M V., Mattingley JB, Zalesky A, Cocchi L. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;57:187–198.
139. Verdon V, Schwartz S, Lovblad K-O, Hauert C-A, Vuilleumier P. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain* 2010;133(3):880–894.
140. Fox MD, Halko MA, Eldaief MC, Pascual-Leone A. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2012. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.035.

141. Tognarelli JM, Dawood M, Shariff MIF, Grover VPB, Crossey MME, Cox IJ, vd. Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015. doi:10.1016/j.jceh.2015.10.006.
142. Klunk WE, Panchalingam K, Moossy J, McClure RJ, Pettegrew JW. N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology* 1992;42(8):1578–85.
143. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996;7(8):1397–400.
144. Cheng LL, Newell K, Mallory AE, Hyman BT, Gonzalez RG. Quantification of neurons in Alzheimer and control brains with ex vivo high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy and stereology. *Magn. Reson. Imaging* 2002;20(7):527–33.
145. Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, Faught RE, Morawetz RB, Hetherington HP. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann. Neurol.* 1996;40(2):236–239.
146. Kantarci K, Jack CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, vd. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 2000;55(2):210–7.
147. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, vd. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195(1):65–72.
148. Krishnan KRR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, vd. Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Effects of Donepezil on Neuronal Markers and Hippocampal Volumes in Alzheimer's Disease. *Am. J. Psychiatry* 2003;160(11):2003–2011.
149. Graff-Radford J, Kantarci K. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013;9:687–96.
150. Satlin A, Bodick N, Offen WW, Renshaw PF. Brain proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in Alzheimer's disease: changes after treatment with

- xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am. J. Psychiatry* 1997;154(10):1459–1461.
151. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Gunter J, vd. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* 2007;28(9):1330–9.
  152. Bartha R, Smith M, Rupsingh R, Rylett J, Wells JL, Borrie MJ. High field 1H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2008;32(3):786–793.
  153. Garcia Santos J, Gavrila D, Antunez C, Tormo M, Salmeron D, Carles R, vd. Magnetic Resonance Spectroscopy Performance for Detection of Dementia, Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment in a Community-Based Survey. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008;26(1):15–25.
  154. Parlayan E, Yulug B, Bakar M, Gumustas O. Neurometabolic Correlations of Donepezil and Rivastigmine in Dementia Patients: A Different Neuroprotective Effect. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009;21(3):348–350.
  155. Wechsler D. Wechsler Memory Scale- (Third Ed.). *San Antonio, TX Psychol. Corp.* 1997.
  156. Woods DL, Kishiyama MM, Yund EW, Herron TJ, Edwards B, Poliva O, vd. Improving digit span assessment of short-term verbal memory Digit Span Assessment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2010, *iFirst* 2010:1–11.
  157. Weschler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition. *Stat. Solut.* 2008. doi:10.1080/00268978500101581.
  158. Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Front. Psychol.* 2017. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557.
  159. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front. Psychol.* 2014;5:772.
  160. Mesulam M-M. *Principles of behavioral and cognitive neurology.* Oxford University Press; 2000.
  161. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG. Validity, reliability and turkish norm values of the clock drawing test for two different scoring systems. *Turk Noroloji Derg.* 2018. doi:10.4274/tnd.26504.

162. Strauss EH, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests. *Adm. Norms Comment.* 2006. doi:10.1016/j.jvolgeores.2008.06.015.
163. Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW. Boston Naming Test: Shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journals Gerontol.* 1992. doi:10.1093/geronj/47.3.P154.
164. Furl N, Garrido L, Dolan RJ, Driver J, Duchaine B. Fusiform gyrus face selectivity relates to individual differences in facial recognition ability. *J. Cogn. Neurosci.* 2011;23(7):1723–40.
165. Duchaine BC, Nakayama K. Developmental prosopagnosia and the Benton Facial Recognition Test. *Neurology* 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000118297.03161.B3.
166. Greenberg SA. The geriatric depression scale: Short form. *Am. J. Nurs.* 2007. doi:10.1097/01.NAJ.0000292204.52313.f3.
167. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.
168. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, vd. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006;21(1):40–3.
169. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(3):201–215.
170. Dosenbach NUF, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, vd. A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron* 2006;50(5):799–812.
171. Bisiach E, Luzzatti C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex.* 1978;14(1):129–33.
172. Davidson PSRR, Anaki D, Ciaramelli E, Cohn M, Kim ASNN, Murphy KJ, vd. Does lateral parietal cortex support episodic memory?. Evidence from focal lesion patients. *Neuropsychologia* 2008;46(7):1743–1755.
173. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci.* 2005 Sep;9(9):445-53.
174. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation.

- Neuroimage* 2002;16(3 Pt 1):765–80.
175. Hubbard EM, Piazza M, Pinel P, Dehaene S. Interactions between number and space in parietal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6(6):435–48.
  176. Simons JS, Peers P V., Hwang DY, Ally BA, Fletcher PC, Budson AE. Is the parietal lobe necessary for recollection in humans? *Neuropsychologia* 2008;46(4):1185–1191.
  177. McDermott KB, Szpunar KK, Christ SE. Laboratory-based and autobiographical retrieval tasks differ substantially in their neural substrates. *Neuropsychologia* 2009;47(11):2290–8.
  178. Nelson SM, Cohen AL, Power JD, Wig GS, Miezin FM, Wheeler ME, vd. A parcellation scheme for human left lateral parietal cortex. *Neuron* 2010;67(1):156–170.
  179. Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 1999;19(10):3962–72.
  180. Wheeler ME, Buckner RL. Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage* 2004;21(4):1337–1349.
  181. Humphreys GF, Lambon Ralph MA. Fusion and Fission of Cognitive Functions in the Human Parietal Cortex. *Cereb. Cortex* 2015;25(10):3547–3560.
  182. Vilberg KL, Rugg MD. Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia* 2008;46(7):1787–1799.
  183. Rugg MD, King DR. ScienceDirect Special issue: Review Ventral lateral parietal cortex and episodic memory retrieval. *Cortex* 2017:1–13.
  184. Warrington EK, James M. Tachistoscopic number estimation in patients with unilateral cerebral lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1967;30(5):468–74.
  185. Vuilleumier P, Schwartz S, Clarke K, Husain M, Driver J. Testing memory for unseen visual stimuli in patients with extinction and spatial neglect. *J. Cogn. Neurosci.* 2002;14(6):875–86.
  186. Milner B. Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):799–812.

187. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012;13(10):713–726.
188. Mesulam MM, Van Hoesen GW, Pandya DN, Geschwind N. Limbic and sensory connections of the inferior parietal lobule (area PG) in the rhesus monkey: a study with a new method for horseradish peroxidase histochemistry. *Brain Res.* 1977;136(3):393–414.
189. Cavada C, Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 1989;287(4):393–421.
190. Ciaramelli E, Grady C, Levine B, Ween J, Moscovitch M. Top-Down and Bottom-Up Attention to Memory Are Dissociated in Posterior Parietal Cortex: Neuroimaging and Neuropsychological Evidence. *J. Neurosci.* 2010;30(14):4943–4956.
191. Andersen RA, Buneo CA. Intentional Maps in Posterior Parietal Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002;25(1):189–220.
192. Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT. Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6(5):363–75.
193. Raye CL, Johnson MK, Mitchell KJ, Greene EJ, Johnson MR. Refreshing: a minimal executive function. *Cortex.* 2007;43(1):135–45.
194. Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S. Parietal cortex and attention. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004;14(2):212–217.
195. Knudsen EI. Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007;30(1):57–78.
196. Hutchinson JB, Uncapher MR, Wagner AD. Posterior parietal cortex and episodic retrieval: Convergent and divergent effects of attention and memory. *Learn. Mem.* 2009;16(6):343–356.
197. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat. Neurosci.* 2005;8(11):1603–1610.
198. Leech R, Braga R, Sharp DJ. Echoes of the Brain within the Posterior Cingulate Cortex. 2012;32(1):215–222.

199. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Van Wassenhove J, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 2008. doi:10.1371/journal.pbio.0060159.
200. Pfefferbaum A, Chanraud S, Pitel A-L, Muller-Oehring E, Shankaranarayanan A, Alsop DC, et al. Cerebral Blood Flow in Posterior Cortical Nodes of the Default Mode Network Decreases with Task Engagement but Remains Higher than in Most Brain Regions. *Cereb. Cortex* 2011;21(1):233–244.
201. Leech R, Kamourieh S, Beckmann CF, Sharp DJ. Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. *J. Neurosci.* 2011;31(9):3217–24.
202. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore Mh. Remembering Familiar People : The Posterior Cingulate Cortex And Autobiographical Memory Retrieval. *Neuroscience* 2001;104(3):667–676.
203. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind.*; 2014. doi:10.1086/603482.
204. Paulesu E, Shallice T, Danelli L, Sberna M, Frackowiak RSJ, Frith CD. Anatomical Modularity of Verbal Working Memory? Functional Anatomical Evidence from a Famous Patient with Short-Term Memory Deficits. *Front. Hum. Neurosci.* 2017;11:231.
205. Romero L, Walsh V, Papagno C. The Neural Correlates of Phonological Short-term Memory : A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. 2006:1147–1155.
206. Montaldi D, Spencer TJ, Roberts N, Mayes AR. The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus* 2006;16(5):504–520.
207. Sommer T, Rose M, Weiller C, Büchel C. Contributions of occipital, parietal and parahippocampal cortex to encoding of object-location associations. *Neuropsychologia* 2005;43(5):732–43.
208. Epstein RA. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn. Sci.* 2008;12(10):388–396.
209. Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J. Neurophysiol.* 2006;96(4):1902–11.

210. Aminoff EM, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn. Sci.* 2013;17(8):379–90.
211. Li M, Lu S, Zhong N. The Parahippocampal Cortex Mediates Contextual Associative Memory: Evidence from an fMRI Study. *Biomed Res. Int.* 2016;2016:9860604.
212. Block W, Jessen F, Träber F, Flacke S, Manka C, Lamerichs R, vd. Regional N-acetylaspartate reduction in the hippocampus detected with fast proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2002. doi:10.1001/archneur.59.5.828.
213. Retzlik J, Traeber F, Sprinkart A, Jessen F, Block W. 1H-MRS in Subjects with SCD, MCI and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(7):P917.
214. Wang Z, Zhao C, Yu L, Zhou W, Li K. Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and alzheimer disease. *Acta radiol.* 2009. doi:10.1080/02841850802709219.



## 10. EKLER

Hastanın Adı, Soyadı:  
Doğum Tarihi/Yaş:  
Eğitim Durumu:  
Meslek:  
Cinsiyet:  
Adres:  
ÖYKÜ:

Protokol No:   
Tarih:  
Kaçınıcı Muayene:  
Gönderen Doktor ve Birimi:  
Telefon:

### EDİNBURG EL TERCİH TESTİ

Yazı yazmak:  
Çizim yapmak:  
Atmak, fırlatmak:  
Makas kullanmak:  
Diş fırçalamak:  
Bıçak kullanmak:  
Kaşık tutmak:  
Şüprüge tutmak:  
Kibrit çakmak:  
Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:  
Göz Dominansı:  
Ayak Dominansı:

### ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

Kart	Gecti/Kaldı	Süre	Puan
------	-------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.

Toplam Puan: IQ:

### WMS I KİŞİSEL VE AKTÜEL BİLGİLER

1. Kaç yaşındasınız?
2. Hangi tarihte doğdunuz?
3. Cumhurbaşkanı'nın adı ne?
4. Önceki cumhurbaşkanı kimdi?
5. Başbakanın adı ne?
6. Daha önceki başbakan kimdi?

#### Alternatif sorular

İstanbul valisinin/belediye başkanını?  
Atatürk'ten sonraki cumhurbaşkanı?  
Ev adresi?  
Kızının kayınvalidesinin v.b. adı?  
Torunlarının adları, yaşları, cinsiyetleri?

### WMS. II. ORYANTASYON

1. Hangi yıldayız?
2. Hangi aydayız?
3. Bugün ayın kaççı?

4. Bugün günlerden nedir?
5. Burası hangi hastane, hangi bölüm, kaçınıcı kat?

**WMS III: MENTAL KONTROL**

1. 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1:

2. Pazar Cumartesi Cuma Perşembe Çarşamba Salı Pazartesi:

3. Aralık Kasım Ekim Eylül Ağustos Temmuz Haziran Mayıs Nisan Mart Şubat Ocak:

4. 1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40:

5. 100 93 86 79 72 65 58 51 44 37 30 23 16 9 2:

**WMS VI: GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA**

Kart 1

Kart 2

Kart 3

### WMS R SAYI MENZİLİ

#### Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

#### Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365

İleri Sayı Menzili



Geri Sayı Menzili



### WMS R GÖRSEL MENZİL

#### Düz Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	26	84
3	275	816
4	3284	2615
5	53461	35172
6	172854	736148
7	8253416	4268375
8	75638742	16742853

#### Ters Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	36	74
3	685	318
4	8416	5241
5	46852	81637
6	718362	381754
7	1527438	6743152

İleri Görsel Menzil



Geri Görsel Menzil



### WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesini, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış. Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

## SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)

### A- Atasözül Yorumlama:

1. "Ağaç yaşken eğilir.":
2. "Ateş olmayan yerden duman çıkmaz.":
3. "Damlaya, damlaya göl olur" / "Armut dibine düşer.":

### B- Benzerlikler

- |                                  |                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Portakal – Muz:<br>İkisi de?  | 6. Göz – Kulak:<br>İkisi de?      |
| 2. Palto – Elbise:<br>İkisi de?  | 7. Hava – Su:<br>İkisi de?        |
| 3. Köpek – Aslan:<br>İkisi de?   | 8. Batı – Kuzey:<br>İkisi de?     |
| 4. Balta – Testere:<br>İkisi de? | 9. Odun – İspirto:<br>İkisi de?   |
| 5. Masa – Sandalye:<br>İkisi de? | 10. Yumurta – Tohum:<br>İkisi de? |

### KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

1. İç içe halkalar:
2. Serçe ve işaret parmakları karşılığı:
3. Sağ elin işaret ve orta parmakları sol elin yüzük ve orta parmağının arasında:
4. Kelebek:

### SÖZEL AKICILIK

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		10.	
2.		11.	
3.		12.	
4.		13.	
5.		14.	
6.		15.	
7.		16.	
8.		17.	
9.		18.	

PUAN: \_\_\_\_\_ Kategori Pers: \_\_\_\_\_ Meyve/İsim Pers: \_\_\_\_\_ Kategori Dışı: \_\_\_\_\_

	Hayvan	K harfi	A harfi	S harfi
0-15 sn				
16-30 sn				
31-45 sn				
46-60 sn				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
<b>KAS Toplam Puan:</b> Perseverasyon:      Kategori Dışı:      Özel İsim:				

#### WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ey kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış: Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

#### WMS GÖRSEL BELLEK – UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA

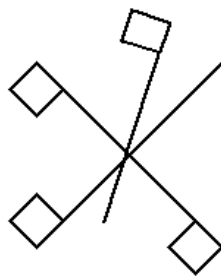
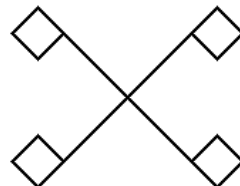
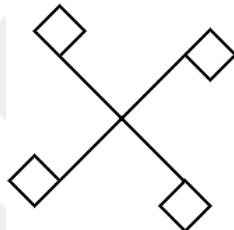
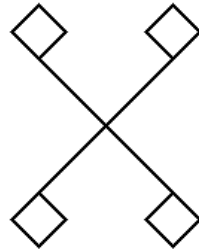
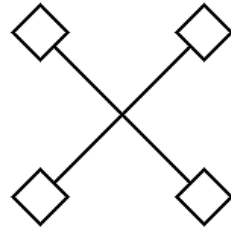
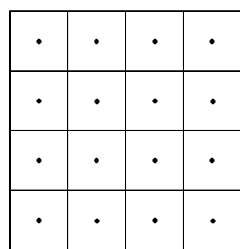
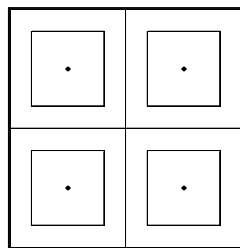
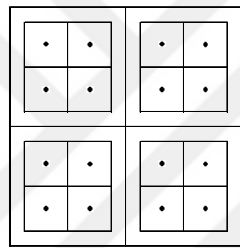
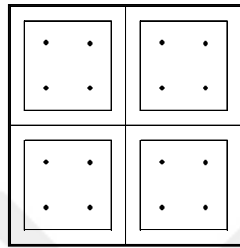
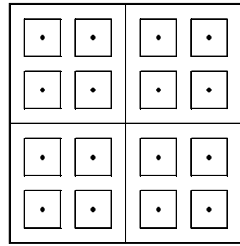
TANIMA:

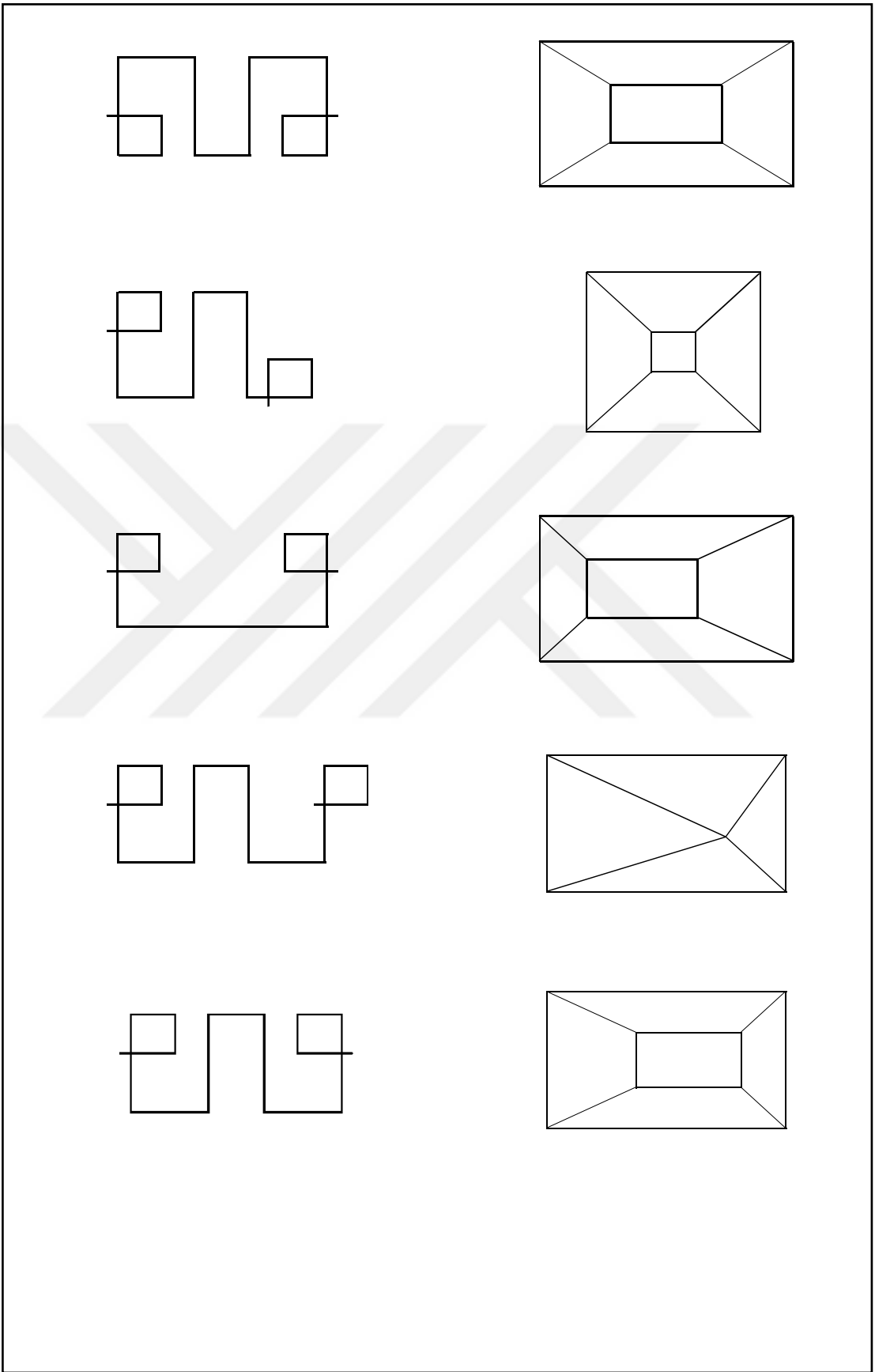
Sekil 1:

Sekil 2:

Sekil 3:

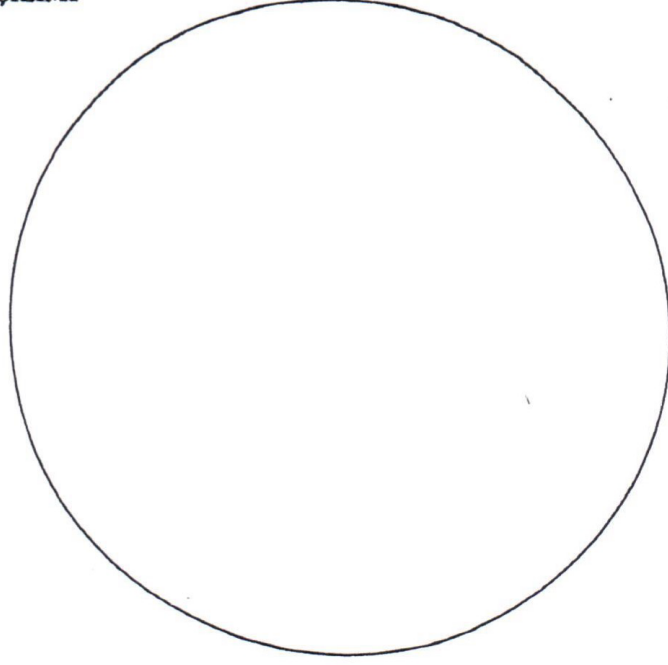
Sekil 4:





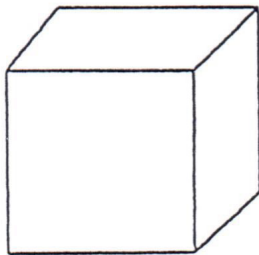
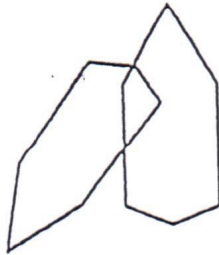
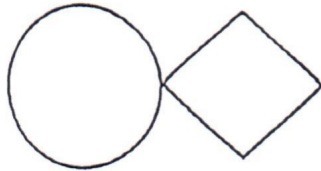
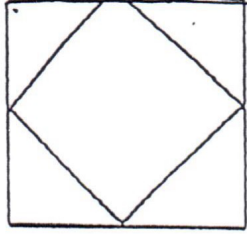


SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ





	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hındı	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																

Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	

Kendiliğinden Hatırlama	
Tamama	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

TOPLAM HATIRLAMA	
YANLIŞ TANIMA	

DUVAR

DAVUL

ZURNA

PENCERE

PERDE

PİDE

ZİL

ZİNCİR

KAPI

ÇAY

KAHVE

KAHVALTI

OYUN

OKUL

ÖĞRETMEN

ABLA

ANNE

BABA

AĞAÇ

ÇİÇEK

BAHÇE

EŞARP

ŞAPKA

KASKET

AY

AYVA

GÜNEŞ

TARLA

ÇİFTÇİ

ÇİFTLİK

BOĞAZ

BURUN

AĞIZ

HİNDİ

HOROZ

HENDEK

RESİM

RENK

REKLAM

ODA

EL

EV

DENİZ

NEHİR

DERE

### SBST PUANLARI

Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

## STROOP TESTİ

### DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

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

Süre :

### RENKLİ KELİME OKUMA

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

Süre :

### RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

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

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

**21 – BLOT (Benton Çizgi Yönü Testi) ve BFRT (Benton Yüz Tanıma Testi)**

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ				YÜZ TANIMA TESTİ				YTT PUAN DÖNÜŞTÜRME		
ALIŞTIRMA	A	1	6	1	5			Kısa		Uzun
	B	4	8	2	1			27	>	54
	C	4	10	3	2			26	>	52
	D	7	8	4	3			25	>	50
	E	2	4	5	6			24	>	49
TEST MADDELERİ	1	5	10	6	2			23	>	47
	2	5	6	7	2	5	6	22	>	45
	3	6	7	8	1	3	4	21	>	43
	4	1	2	9	2	4	6	20	>	41
	5	2	11	10	2	5	6	19	>	39
	6	1	7	11	1	4	6	18	>	37
	7	1	10	12	2	3	6	17	>	36
	8	1	7	13	1	3	5	16	>	34
	9	7	9	14	1	3	5	15	>	32
	10	1	3	15	2	3	4	14	>	30
	11	5	11	16	2	4	5	13	>	28
	12	4	5	17	1	4	6	12	>	27
	13	7	8	18	3	4	6	11	>	25
	14	2	6	19	2	3	4			
	15	3	5	20	1	2	3			
	16	10	11	21	1	5	6			
	17	2	5	22	2	4	5			
	18	1	4							
	19	1	9							
	20	2	9							
	21	9	11							
	22	6	10							
	23	3	11							
	24	8	9							
	25	3	8							
	26	7	10							
	27	3	4							
	28	3	10							
	29	5	8							
	30	8	11							

YTT Puan Düzeltme		
Eğitim		
Yaş	6 - 11y	12+
16-54	0	0
55-64	3	1
65-74	4	2

Normlar	
0-36	İleri Bozuk
37-38	Orta Bozuk
39-40	Sınırdadır
41-54	Normal

NOT: YTT'de eğer kısa form kullanıldıysa önce uzun form puanı bulunur, sonra düzeltme puanı eklenir.

**22 – EL Tercih Testi (Edinburgh El Tercih Testi)**

**EDİNBURG EL TERCİH TESTİ**

Yazı yazmak:  
 Çizim yapmak:  
 Atmak, fırlatmak:  
 Makas kullanmak:  
 Diş fırçalamak:  
 Bıçak kullanmak:  
 Kaşık tutmak:  
 Süpürge tutmak:  
 Kibrit çakmak:  
 Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:

Göz Dominansı:

Ayak Dominansı:

**BOSTON ADLANDIRMA TESTİ**

	İtem	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							
11	Süpürge							
12	Askı							
13	Düdüklük							
14	Huni							
15	Helikopter							
16	Kayık/Sandal							
17	Dünya/Küre							
18	Pergel							
19	Mantar							
20	Akordeon							
21	Mızıka							
22	Salyangoz							
23	Yanardağ							
24	Raket							
25	Maske							
26	Palet							
27	Maşa							
28	Kaktüs							
29	Bank/Sıra							
30	Hamak							
31	İletki/Minkale							
Toplam item sayısı: _____		Semantik ipucuyla: _____			Semantik parafazi: _____			
Kendiliğinden: _____		Fonemik ipucuyla: _____			Literal parafazi: _____			
Hiç adlandırılmayan: _____		Sadece işlevini söyledi: _____			Neolojistik parafazi: _____			

## STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:  
Eğitim (yıl):

Yaş:  
Meslek:

Aktif El:

Tarih: ...../...../.....  
T. Puan: .....

### YÖNELİM (Toplam puan 10) ( )

Hangi yıl içindeyiz  
Hangi mevsimdeyiz  
Hangi aydayız  
Bu gün ayın kaç  
Hangi gündeysiz

Hangi ülkede yaşıyoruz  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir  
Şu an bu binada kaçınıcı 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)

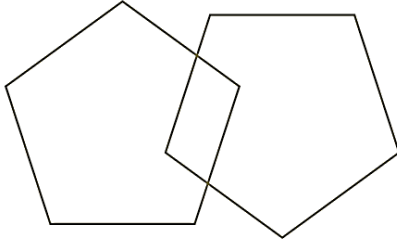
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ( )

### 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"

- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan). ( )  
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ( )





**GERİATRİK DEPRESYON  
ÖLÇEĞİ**

Adı Soyadı:  
Hasta Yakını:

Tarih: ...../...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihniniz eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hastanın adı, soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Yaşı: \_\_\_\_\_

Cinsiyeti: \_\_\_\_\_

Protokol no: \_\_\_\_\_

## KLİNİK DEMANS EVRELEME ÖLÇEĞİ (CDR)

### 1. Bellek

- 0 Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık
- 0.5 Hafif, fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık
- 1 Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor
- 2 Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal tutulabilir; yeni materyal hızla yitilir
- 3 Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır

### 2. Oryantasyon

- 0 Tümüyle oryante
- 0.5 Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante
- 1 Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayenede mekana oryante; dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir
- 2 Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante
- 3 Yalnızca kişilere oryante

### 3. Yargılama ve Problem Çözme

- 0 Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
- 0.5 Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
- 1 Problem çözmek, benzerlik ve farklılıkları halletmekte orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
- 2 Problem çözmek, benzerlik ve farklılıkları halletmekte ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
- 3 Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk

### 4. Ev Dışında İşlevsellik

- 0 İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik
- 0.5 Anılan aktivitelerde hafif bozulma
- 1 Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir
- 2 Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür
- 3 Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür

### 5. Ev Yaşamı ve Hobiler

- 0 Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş
- 0.5 Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilere hafif bozulma
- 1 Evdeki işlevlerde hafif, fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda
- 2 Yalnızca basit işler yapılabilir; ilgiler son derece sınırlı
- 3 Evde kayda değer bir işlevselliği yok

### 6. Kişisel Bakım

- 0 Kendine bakıma tümüyle muktedir
- 1 Gayrete getirilmesi gerekiyor
- 2 Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
- 3 Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle enkontinandır

EVRE: \_\_\_\_\_

## CDR Evreleme Kriterleri:

Eğer en az üç kategorinin puanı, bellek kategorisi puanının üstünde ya da altında değilse, evre bellek puanıyla aynıdır; böyle bir durumda ise, evre o üç kategorinin puanıyla aynıdır. Bunun tek istisnası olarak, üç kategorinin puanı, bellek puanının bir tarafında, diğer iki kategorinin de diğer tarafında ise evre bellek puanıdır. Bellek puanı 0.5 ise evre 0 olamaz; diğer kategorilerin puanına bağlı olarak 0.5 ya da 1 olmalıdır. Bellek puanı 0, fakat en az iki kategori 1 ya da daha fazla ise, evre 0.5 olmalıdır.

## CDR Evrelemesi İçin Gerekli Sorular

### Hasta Yakını Soruları

#### 1. Bellek

- Hastanın belleğiyle ilgili sorunları var mı? Varsa sürekli mi? Günlük yaşamını etkiliyor mu? Geçen yıl içinde kötüleşti mi? Örnek verin.
- Kısa bir alışveriş listesini hatırlayabilir mi?
- Kısa süre önce olanları hatırlayabiliyor mu?
- Uzak geçmişe ait olanlara ne dersiniz (doğum günleri, yıldönümleri, çalıştığı yerler, eski arkadaşlar gibi)?
- Olayların ayrıntılarını hatırlayabiliyor mu?
- Geçen hafta ya da ay içinde her zamankinden farklı bir şey yaptı ya da yaşadı mı? Bana biraz ayrıntı verirseniz, ne kadar hatırladığını ona soracağım.
- Nerede doğdu? Doğum günü nedir?
- İlkokula nerde gitti? Okulunun adı nedir?

#### 2. Oryantasyon

- Mahalle içinde ya da daha uzak çevrede yolunu bulabiliyor mu?
- Evde odaları karıştırdığı oluyor mu?
- Günün tarihinden haberdar mıdır?

#### 3. Yargılama ve Problem Çözme

- Para çekip çevirebiliyor mu?
- Evde basit tamirat yapabiliyor mu?
- Evde acil bir durum olsa başa çıkabilir miydi?
- Sosyal ortamda uygunsuz davrandığı oluyor mu?

#### 4. Ev Dışında İşlevsellik

- Son çalıştığı iş neydi?
- Neden emekli oldu?
- Araba kullanmak, dostlarla görüşmek, alışveriş gibi ev dışı bir aktivitede bulunuyor mu?

#### 5. Ev Yaşamı ve Hobiler

- Meraklı olduğu şeylere ilgisi sürüyor mu? Örn. mutfak işleri, dikiş-nakış, bahçe işleri gibi.
- Halen yapabildiği neler var?

#### 6. Kişisel Bakım

- Günlük yaşamda kendine bakmaya muktedir mi?
- Bazı şeyler için uyarılması gerekiyor mu?
- Giyinme, yıkanma ve kişisel bakımda yardım gerekiyor mu?

## HASTAYA SORULAR

### 1. Bellek

- Bana, geçen hafta ya da ay içinde yaptığınız ya da yaşadığınız her zamankinden farklı bir olayı anlatır mısınız (Kimler vardı, hangi nedenle, gibi)?
- Son olarak nerede çalışıyordunuz?
- Neden emekli oldunuz?
- İlkokula nerede gittiniz? Adı neydi?
- Nerede büyüdünüz?
- Doğum yerinizi ve tarihini söyler misiniz?
- Yatak başı bellek testleri kullanabilirsiniz.

### 2. Oryantasyon

- MMSE oryantasyon sorularını kullanın

### 3. Yargılama ve Problem Çözme

Size şimdi iki ayrı şeyin arasında ne ortak özellik olduğunu soracağım.  
Örneğin, bir ağaç ve bir çiçek, her ikisi de bitkidir.

- Elma ile portakal arasında ne ortak özellik vardır?
- Masa ile sandalye arasında ne ortak özellik vardır?
- Resim ile müzik arasında ne ortak özellik vardır?
- Yakın bir arkadaşınızın yaşadığını bildiğiniz, sizin için yabancı bir şehre gitmeniz ne yapardınız?
- Tanesi 75 bin liradan üç bilet aldınız, 250 bin lira verdiniz. Ne kadar para üstü alırsınız?

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**  
**DAVRANIŞ NÖROLOJİSİ VE HAREKET BOZUKLUKLARI BİRİMİ**

**NÖROPSİKİYATRİK ENVANTER (NPI)**

Hastanın Adı-Soyadı : ..... Bugünün Tarihi : ...../...../.....  
Eğitim Düzeyi :  Okuryazar değil  
 Okuryazar: Kaç yıl okula gitti?  
Cinsiyeti :  Kadın  Erkek Yaşı : .....  
Son mezuniyeti  İlkokul  Ortaokul  Lise  
Üniversite  
Hasta Yakınının İsmi : ..... Hastaya Yakınlığı : .....  
Görüşmeci : ..... Tanı : .....

Nöropsikiyatrik Özellikler	Uygun Değil	Hayır	Sıklık (S)				Şiddet (S)			Sıklık X Şiddet (SXS)	Sıklığı				
			1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hezeyanlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Hallüsinasyonlar	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Ajitasyon / Saldırganlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Depresyon / Disfori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anksiyete	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Elaşyon / Öfori	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Apati / Kayıtsızlık	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Disinhibisyon	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İrritabilite / Labilite	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anormal motor davranış	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Uyku / Gece davranışları	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İştah ve Yeme değişimleri	X	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Toplam NPE Skoru										.....	.....				

## 1. Hezeyanlar

Hastanın sizin yanlış olduğunu bildiğini düşünceleri var mı? Bazı kimselerin kendisine zarar vermek istediklerini veya eşyasının çalındığını söylüyor mu? Hiç aile üyelerinin söyledikleri kişiler olmadıklarını veya evinin kendi evi olmadığını söylediği oldu mu? Beni ilgilendiren sadece kuşulanması değil, ama bunların gerçekten de olduğu konusunda emin olması.

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta tehlikede olduğunu, başkalarının kendisine zarar vermeyi tasarladıklarını düşünüyor mu?
E	H	2. Hasta eşyasının çalındığını düşünüyor mu?
E	H	3. Hasta eşinin kendisini aldattığını düşünüyor mu?
E	H	4. Hasta evinde davetsiz misafirlerin yaşamakta olduklarına inanıyor mu?
E	H	5. Hasta eşinin veya başkalarının iddia ettikleri kişiler olmadıklarına inanıyor mu?
E	H	6. Hasta evinin kendi evi olmadığına inanıyor mu?
E	H	7. Hasta aile üyelerinin kendisini terketmeyi tasarladıklarına inanıyor mu?
E	H	8. Hasta televizyon ya da dergilerdeki kişilerin gerçekte ev içinde olduklarını düşünüyor mu? (Onlarla konuşmaya ya da ilişki kurmaya çalışıyor mu?)
E	H	9. Sormadığım başka alışılmadık şeylere inanıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - hezeyanlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratıyorlar
2. Orta - hezeyanlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hezeyanlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (antipsikotik ilaçlar kullanılıyorsa bu durum hezeyanların ağır şiddette olduğunu gösterir)

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 2. Hallüsinasyonlar

Hastanın olmayan görüntüler görme ya da sesler duyma gibi yanlış algıları, hallüsinasyonları var mı? Gerçekte olmayan şeyleri görüyor, duyuyor, hissediyor gibi görünüyor mu? Bu soruyla ölmüş bir kişinin hala yaşadığı iddiası gibi hatalı düşünceleri kastetmiyoruz, fakat sorumuz hastanın gerçekten olmayan sesler ve görüntüler algılayıp algılamadığına yönelik.

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sesler duyduğunu söylüyor veya duyuyormuş gibi davranıyor mu?
E	H	2. Hasta mevcut olmayan kişilerle konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta başkalarının görmediği şeyler gördüğünü söylüyor veya görüyormuş gibi davranıyor mu (insanlar, hayvanlar, ışıklar, vb.)?
E	H	4. Hasta başkalarının duymadığı kokular duyduğunu söylüyor mu?
E	H	5. Hasta cildi üzerinde gezinen bir şeyler hissettiğini söylüyor mu, veya üzerinde gezinen ya da ona dokunan bir şeyler varmış gibi davranıyor mu?
E	H	6. Hasta durup dururken bazı tatlar hissettiğini söylüyor mu?
E	H	7. Hasta başka bir olmadık duyu yaşantısı aktarıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hallüsinasyonların sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - hallüsinasyonlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratıyorlar
2. Orta - hallüsinasyonlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hallüsinasyonlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (Kontrol altına almak için antipsikotik ilaç kullanımı gerekebilir.)

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

### 3. Ajitasyon / Saldırganlık

Hastanın işbirliği yapmayı reddettiği veya başkalarının yardımını kabul etmediği dönemleri oluyor mu? İdare edilmesi güç oluyor mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Kendisine yardım etmeye gayret eden kişilere kızdığı, banyo yapma, giysilerin değiştirilmesi gibi günlük aktivitelere karşı direndiği oluyor mu?
E	H	2. Hasta inatçı ve dediğim dedik mi davranıyor?
E	H	3. Hasta işbirliği yapmıyor ve diğer kişilerin yardım girişimlerine direnç mi gösteriyor?
E	H	4. Hastanın idare edilmesini güçleştiren başka davranışları var mı?
E	H	5. Öfkeyle bağırıp çağırıyor veya küfrediyor mu?
E	H	6. Kapıları çarptığı, mobilyaları tekmelediği, elindekileri fırlattığı oluyor mu?
E	H	7. Başkalarına vurmaya, yaralamaya kalkıştığı oluyor mu?
E	H	8. Başkaca saldırgan veya ajite davranışı oluyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, ajitasyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

#### Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

#### Şiddet

1. Hafif - davranış yıpratıcı fakat güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenebiliyor
2. Orta - davranış yıpratıcı ve güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenemiyor
3. Ağır - ajitasyon oldukça yıpratıcı ve çekilen güçlüğün başlıca nedeni; kendine zarar verme tehlikesi olabilir. Genellikle ilaç kullanmak gerekir.

#### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

### 4. Depresyon / Disfori

Hasta kederli ve depresif gibi görünüyor mu? Kendisinin kederli ve depresif olduğunu söylüyor mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hastanın kederlendiğini düşündürecek şekilde gözlerinin yaşardığı, ağladığı dönemler oluyor mu?
E	H	2. Hastanın kederli, keyfi bozuk gibi konuştuğu ya da davrandığı oluyor mu?
E	H	3. Kendisini küçülttüğü, değersizleştirdiği, yaşamını bir başarısızlık olarak hissettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	4. Kendisinin kötü bir insan olduğunu ve cezalandırılmayı hakettiğini söylediği oluyor mu?
E	H	5. Hevesi çok kırılmış gibi görünüyor veya gelecekte hiçbir umudu olmadığını söylüyor mu?
E	H	6. Ailesine yük olduğunu veya kendisi olmasa ailesinin çok daha iyi durumda olacağını söylüyor mu?
E	H	7. Ölme isteğini ifade ettiği veya kendini öldürmeyi düşündüğünü söylediği oluyor mu?
E	H	8. Hastanın başka depresyon veya kederlilik belirtileri var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, depresyon / disforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

#### Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

#### Şiddet

1. Hafif - depresyon sıkıntı verici fakat genellikle dikkatini başka yere yönlendirme veya güven verme ile denetlenebiliyor
2. Orta - depresyon sıkıntı verici, depresif belirtiler hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - depresyon son derece sıkıntı verici ve hastanın ıstırabının başlıca nedeni

#### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 5. Anksiyete

Hasta aşırı heyecanlı, kaygılı ya da nedensiz yere ürkek oluyor mu? Aşırı gergin veya yerinde duramaz görünüyor mu? Sizden ayrı kalmaktan tedirgin oluyor, korkuyor mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Önceden planlanan ve yaklaşan olaylar, örneğin randevular, hastanın kaygısını artırıyor, telaşlı ve sıkıntılı kılıyor mu?
E	H	2. Sakin duramadığı, gevşeyemediği, aşırı gergin durumda olduğu dönemler oluyor mu?
E	H	3. Heyecan ve gerginlik dışında görünür başka hiç bir neden olmaksızın hava açlığı, yutkunma ya da iç çekme dönemleri ya da yakınmaları oluyor mu?
E	H	4. Heyecan ve gerginlikle ilişkilendirilebilecek mide yakınmaları, çarpıntı hissi oluyor mu (fiziksel hastalıkla açıklanamayan belirtiler)?
E	H	5. Kendisini daha da tedirgin eden araba yolculuğu, dostlarla buluşma ya da kalabalıklara girme gibi durum veya ortamlardan kaçınıyor mu?
E	H	6. Sizden (ya da bakıcısından) ayrıldığında sinirli ve küskün oluyor mu (ayrı kalmayı engellemek için size yapıyor mu)?
E	H	7. Hasta başka sıkıntı veya anksiyete işaretleri sergiliyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anksiyetenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren- haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - anksiyete rahatsız edici ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebiliyor
2. Orta - anksiyete rahatsız edici, anksiyete belirtileri hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
3. Ağır - anksiyete çok rahatsız edici ve hasta için başlıca ıstırap kaynağı

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 6. Elasyon / Öfori

Hasta nedensiz yere çok neşeli ya da çok mutlu görünüyor mu? Dostlarla görüşmek, hediye almak veya aile bireyleriyle zaman geçirmekten kaynaklanan normal mutluluğu kastetmiyorum. Sormak istediğim hastanın kalıcı nitelikte ve normal dışı bir iyi ruh halinin olup olmadığı, olmadık şeyleri komik bulup bulmadığı.

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta her zaman bilinen halinden farklı olarak kendini çok iyi hissediyor gereğinden fazla mutlu görünüyor mu?
E	H	2. Başkalarının komik bulamadığı şeyleri komik bulup gülebiliyor mu?
E	H	3. Uygunsuz bir şekilde kıkırdama ya da gülmeye gibi (örneğin başkalarının başına gelen aksiliklere) çocuksu bir mizah anlayışı var mı?
E	H	4. Başkaları için pek de mizahi yönü olmayan fakat kendisine komik gelen şakalar ya da imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Çimdiklemek veya "ebeleme (elim sende)" oynamak gibi çocuksu davranışları oluyor mu?
E	H	6. Böbürlenlendiği, olduğundan daha yetenekli, daha zengin olduğunu iddia ettiği oluyor mu?
E	H	7. Kendini çok iyi hissettiğine veya gereğinden fazla mutlu olduğuna ilişkin başka işaretler görülüyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, elasyon/öforinin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

### Şiddet

1. Hafif - bu aşırı yüksek ruh hali, dostlar ve aile için kayda değer olabilebile rahatsız edici değil
2. Orta - aşırı yüksek ruh hali, dikkati çeker derecede anormal
3. Ağır - aşırı yüksek ruh hali çok belirgin; hasta öforik ve neredeyse her şeyi komik buluyor

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede



## 7. Apati / Kayıtsızlık

Hasta çevresindeki dünyaya olan ilgisini kaybetti mi? Bir şeyler yapmaya olan ilgisini ya da yeni uğraşlara girişme hevesini kaybetti mi? Konuşmalara katmak veya günlük işleri yapmaya teşvik etmek daha mı güç? Hasta apatik, çevreye ilgisiz ve kayıtsız mı?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta daha az kendiliğinden davranıyor ve daha az aktif mi görünüyor?
E	H	2. Hastanın konuşma başlatmasında azalma var mı?
E	H	3. Alışılacağıyla kıyaslandığında hasta daha az müşfik veya duygulanımı kaybetmiş görünüyor mu?
E	H	4. Ev işlerine her zamankinden daha mı az katkıda bulunuyor?
E	H	5. Başkalarının faaliyetlerine ve tasarılarına daha mı az ilgi gösteriyor?
E	H	6. Hasta aile ve dostlarına olan ilgisini kaybetti mi?
E	H	7. Hasta her zamanki ilgilerine daha mı az hevesli oldu?
E	H	8. Hastanın yeni şeyler yapmaya ilgilendiğini gösteren başka işaretler var mı ?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, apati/kayıtsızlığın sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - nerdeyse her zaman

### Şiddet

1. Hafif - apati, kayıtsızlık belirgin düzeyde ama günlük rutinleri pek de etkilemiyor; hasta her zamanki davranışından çok az farklı; hasta faaliyetlere katılma teşviklerine olumlu cevap veriyor
2. Orta - apati, kayıtsızlık çok aşık; ama hasta yakını ikna ve cesaretlendirme ile üstesinden gelebiliyor; kendiliğinden ancak yakın akrabalar ve aile üyelerinin ziyaretleri gibi çok etkileyici olaylara cevap veriyor
3. Ağır - apati, kayıtsızlık çok aşık ve genellikle her hangi bir cesaretlendirmeye veya dış olaya cevap vermiyor

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 8. Disinhibisyon

Hasta düşünmeden dürtüsel davranıyor gibi görünüyor mu? Her kesin içinde söylenilmesi veya yapılması gereken şeyler söylüyor veya yapıyor mu? Sizi veya başkalarını utandıracak şeyler yapıyor mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta sonuçlarını düşünmeden dürtüsel davranıyor mu?
E	H	2. Hasta tümüyle yabancı kişilerle sanki onları tanıyormuş gibi konuşuyor mu?
E	H	3. Hasta insanlara duyarsızca, onları incitebilecek şeyler söylüyor mu?
E	H	4. Hasta normal olarak söylenmesi gereken kaba sözler söylüyor veya cinsel imalarda bulunuyor mu?
E	H	5. Hastanın genellikle herkesin içinde söylenmeyecek kişisel veya özel konular üzerine aleni olarak konuştuğu oluyor mu?
E	H	6. Hastanın başkalarına kişiliğiyle uyumsuz biçimde yaklaşımlarda bulunduğu, dokunduğu veya sarıldığı oluyor mu?
E	H	7. Hastanın dürtülerinin denetimini kaybettiğine ilişkin başkaca işaretler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, disinhibisyonun sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - bu kontrol kaybı, disinhibisyon kayda değer ancak genellikle dikkatini başka yere yönlendirme ve rehberlikle düzeliyor
2. Orta - disinhibisyon çok aşık ve hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - disinhibisyon genellikle hasta yakınının hiçbir müdahalesi ile düzelmiyor ve bir utanç ve sosyal sıkıntı kaynağı

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 9. İrritabilite / Labilite

Hasta kolaylıkla sinirleniyor ve kızıyor mu? Ruh hali çok mu değişken? Aşırı sabırsızlık gösteriyor mu? Hafıza sorunları veya günlük faaliyetleri yürütme güçlüğünden kaynaklanan tahammülsüzlüğünü kastetmiyorum; öğrenmek istediğimiz şey, alışlagelen durumuna kıyasla aşırı düzeyde bir huzursuzluğu, iritabilitesi, sabırsızlığı ya da duygusal ifadelerinde hızlı değişikliklerin olup olmadığını.

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Aşırı sinirli ve küçük şeyler yüzünden kolayca ipin ucunu kaçıracak şekilde mi davranıyor?
E	H	2. Bir an için iyiyken, bir an sonra öfkelenen şekilde keyfi hızla değişebiliyor mu?
E	H	3. Ani öfke patlamaları olabiliyor mu?
E	H	4. Gecikmelere karşı sabırsız, yaklaşan randevu ya da yapılması planlanan faaliyetleri beklemeye tahammülsüz davranıyor mu?
E	H	5. Huysuz ve aksi mi?
E	H	6. Münakaşacı ve geçinmesi zor biri mi?
E	H	7. Aşırı huzursuzluğa, iritabiliteye ilişkin başka işaretler gösteriyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iritabilite/labilitenin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - aşırı huzursuzluk, iritabilite veya değişkenlik, labilite kayda değer ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebilir
2. Orta - iritabilite ve labilite çok aşikar, hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
3. Ağır - iritabilite ve labilite çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesine cevap vermez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 10. Anormal motor davranış

Hastanın amaçsız dolanma, dolapları, çekmeceleri açma, sürekli ordan burdan bir şeyler toplama, iplik veya başka birşey sarma gibi tekrar tekrar yaptığı şeyler var mı?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta evde görünür bir amaç olmaksızın dolanıyor mu?
E	H	2. Çekmece ve dolapları açmak, boşaltmak gibi amaçsız aramaları oluyor mu?
E	H	3. Elbiselerini sürekli giyip çıkarıyor mu?
E	H	4. Durmadan tekrarladığı hareket ya da huyları var mı?
E	H	5. Düğmeleriyle oynamak, bir şeyler toplamak, iplik sarmak gibi tekrarlayıcı hareketler yapıyor mu?
E	H	6. Aşırı derecede yerinde duramaz davranıyor, sakin oturamaz görünüyor veya ayakları ve parmaklarını sürekli hareket ettiriyor mu?
E	H	7. Tekrar tekrar yaptığı başka davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, anormal motor davranışın sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - esas olarak sürekli mevcut

### Şiddet

1. Hafif - anormal motor davranış kayda değer ancak günlük rutine fazlaca etkisi yok
2. Orta - anormal motor davranış çok aşikar, ama hasta yakını tarafından üstesinden gelinenebilir
3. Ağır - anormal motor davranış çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesiyle düzelmez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 11. Uyku / Gece davranışı

Hastanın uykusu güçlüğü var mı (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa mevcut olarak kabul etmeyin)? Geceleri ayakta mı? Geceleri dolanıyor, giyiniyor ya da uykunuzu bozuyor mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	Soru
		1. Hasta uykuya dalmakta güçlük çekiyor mu?
E	H	2. Gece içinde uyanıyor mu (eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa bunu saymayın)?
E	H	3. Geceleri dolanma, adımlama veya uygunsuz faaliyetlerde bulunma gibi davranışlar sergiliyor mu?
E	H	4. Geceleri sık uyandırıyor mu?
E	H	5. Sabah olup güne başlamak gerektiğini düşünerek gece kalkıp giyindiği ve dışarıya çıkmaya kalktığı oluyor mu?
E	H	6. Sabahları çok erken uyanıyor mu (alışkanlıklarından daha erken)?
E	H	7. Gün boyunca aşırı uyukladığı oluyor mu?
E	H	8. Hastanın şimdiye kadar sözünü etmediğimiz, sizin canınızı sıkan başka gece davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, uyku / gece davranışının sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla (her gece)

### Şiddet

1. Hafif - gece davranışı görülüyor ancak pek de yıpratıcı değil
2. Orta - gece davranışı görülüyor, hastayı rahatsız ediyor ve hasta yakınının uykusunu bölüyor; birden fazla tipte gece davranışı mevcut olabilir
3. Ağır - gece davranışı görülüyor; bir çok gece davranışı türü mevcut olabilir; hasta geceleri çok sıkıntılı ve hasta yakınının uykusu belirgin bir şekilde bozulmuş durumda

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 12. İştah / Yeme alışkanlığında değişiklikler

İştah, vücut ağırlığı veya yeme alışkanlıklarında bir değişiklik oldu mu (eğer yedirilmesi gerekiyorsa "Uygun değil" olarak kabul edin)? Tercih ettiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	Soru
		1. İştahsız mı?
E	H	2. İştahında artış var mı?
E	H	3. Kilo kaybı oldu mu?
E	H	4. Kilo aldı mı?
E	H	5. Yemek yeme davranışında değişiklikler oldu mu (örneğin ağzına çok fazla lokma tıkıştırma gibi)?
E	H	6. Çok fazla şekerleme, tatlı veya diğer belli yemek çeşitlerini yemek gibi sevdiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?
E	H	7. Her gün tamamen aynı yemekleri yemek veya yediklerini tamamen aynı sırayla yemek gibi yemek yeme davranışları geliştirdi mi?
E	H	8. İştah veya yemek yemesinde sormadığım başka değişiklikler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, iştah / yeme alışkanlığındaki değişimlerin sıklık ve şiddetini belirleyin:

### Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - günde bir kez veya daha fazla, ya da sürekli

### Şiddet

1. Hafif - iştah veya beslenme değişiklikleri mevcut ancak vücut ağırlığında değişikliğe neden olmuş ne de rahatsız edici düzeyde
2. Orta - iştah veya beslenme değişiklikleri var ve vücut ağırlığında hafif oynamalara neden olmuş durumda
3. Ağır - iştah ve beslenmede aşırı değişiklikler mevcut ve vücut ağırlığında oynamalara neden oluyor, utandırıcı veya hasta için rahatsızlık verici

### Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

## 11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı**

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.39987  
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/10/2017

**Sayın Halil Aziz VELİOĞLU**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Alzheimer Hastalarında Lateral Parietal Korteks TMS Uyarımın; Bellek İşlevleri ve Beyin Bağlantısallığı Üzerine Etkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

\* Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.10.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 88F80D2DX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İstanbul Medipol Üniversitesi**

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalarında Lateral Parietal Korteks TMS Uyarımın; Bellek İşlevleri ve Beyin Bağlantısallığı Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Halil Aziz VELİOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Öğrenci			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	20.10.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.10.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 428</b>	<b>Tarih: 25/10/2017</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmacının etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna <b>"oybirliği"</b> ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	HALİL AZİZ	<b>Soyadı</b>	VELİOĞLU
<b>Doğum Yeri</b>	TRABZON	<b>Doğum tarihi</b>	22.04.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kimlik No</b>	
<b>e-mail</b>	havelioglu@medipol.edu.tr	<b>Tel</b>	5057004895

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi	
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2013
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2013
<b>Lise</b>	Ankara Anadolu Lisesi	2006

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre</b>
1.Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2014 - halen
2.Mesul Müdür	Asal Dış Ticaret Limited Şirketi	2014 - 2016

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	İyi	İyi	İyi

### Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL	TOEFL	TOEFL	FCE	CAE	CPE
			IBT	PBT	CBT			
	73,75							

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	78,01	80,47	72,44

### Bilgisayar Bilgisi

<b>Program</b>	<b>Kullanma Becerisi</b>
Microsoft Office	Çok iyi
FSL	İyi

### **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildirileri**

- Veliöğlu HA, Bayraktaroğlu Z, Toprak G, Ymanoğlu M, Kadak K, Hanoğlu L. Alzheimer hastalarında lateral parietal korteks TMS uyarımın bellek işlevleri üzerine etkisi. 16. Ulusal Sinirbilim Kongresi Program ve Özet Kitabı, İstanbul 2018

### **Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildirileri**

- Toprak G, Hanoğlu L, Yuluğ B, Veliöğlu HA, Budak M, Çakır T. The evaluation of transcranial magnetic stimulation rTMS in corticobasal degeneration (CBD): PET, QEEG and Neuropstchological correlates. 6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation, Congress Book, 32 (54), Göttingen, 2016.

### **Sertifikalar**

- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu - İstanbul (27 Ekim-5 Kasım 2014)
- Sağlık Bilimlerinde Etkin ve Multidisipliner Bilimsel Proje Hazırlama Eğitimi - İstanbul (6-8 Mart 2015)
- Matlab Programlama Eğitim Kursu - İstanbul (9,16,23,30 Ocak 2016)
- Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation Course -Göttingen (5-7 Eylül 2016)
- Nöropsikolojik Değerlendirme Eğitim Serifikası - İstanbul (16.09.2016-18.09.2017)
- fMRI Course - İstanbul (23-25 Kasım 2017)
- Nöroanatomi Kursu - İstanbul (26-27 Ekim 2017)