

The Long-Term Effect of Single-Cure and Multi-Cure rTMS Applied in Addition to Pharmacological Treatment on Cognitive Functions in Alzheimer's Disease

Farmakolojik Tedaviye İlaveten Uygulanan Tek Seans ve Tekrarlanan Seanslı rTMS' in Alzheimer Hastalığı'nda Bilişsel Fonksiyonlara Uzun Dönemde Etkisi

Büşra ŞAHİN¹ , Feyza Doğan ÖZDAMAR^{1,2} , Miray BUDAK³ , Lütfü HANOĞLU⁴ 

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilişsel Rehabilitasyon Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Şahin B, Doğan Özdamar F, Budak M, Hanoğlu L. The long-term effect of single-cure and multi-cure rTMS applied in addition to pharmacological treatment on cognitive functions in Alzheimer's disease. *Arch Health Sci Res.* 2021;8(3):196-204.

196

ABSTRACT

Objective: Alzheimer's Disease (AD) is characterized by a gradual decline in cognitive functions. Pharmacological treatment (PT) and repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) are recommended for the treatment of AD. The aim of this study was to investigate the long-term results of single cure (1 time 10 sessions) and multi-cure (at least 2 times 10 sessions) in addition to PT on the course of the disease, cognition, behavior, mood and quality of life (QoL).

Material and Methods: Twenty-eight patients with AD aged 65 years and older. Participants were divided into single-cure rTMS group (n=8), multi-cure rTMS group (n=14) and control group (n=6). In addition to PT, 20 Hz rTMS was applied on bilateral DLPFC as a single-cure and multi-cure. The control group received only PT. Neuropsychiatric Test Battery, Neuropsychometric Inventory (NPI), Geriatric Depression Scale (GDS), and AD-QoL Scale were used in the evaluations before and after treatment.

Results: After a mean follow-up of 24 months, cognitive loss was observed in all groups. Significant worsening was found in verbal memory, Mini-Mental State Test (MMST) and NPE in the control group; were observed in visual and verbal memory, MMST, and NPI in the single-cure rTMS group; and were observed in executive functions, verbal fluency, visual memory and NPI in the multi-cure rTMS group ($P < .05$). Significant improvement was found in GDS in the multi-cure rTMS group ($P < .05$). There were significant difference in verbal memory, NPI and GDS in favor of the multi-cure rTMS group ($P < .05$).

Conclusion: In conclusion, in long-term follow-up, only multi-cure rTMS can reflect in the form of improvement in cognition due to improvement in mood.

Keywords: Alzheimer's disease, transcranial magnetic stimulation, dorsolateral prefrontal cortex, pharmacological therapy, cognitive functions

ÖZ

Amaç: Alzheimer Hastalığı (AH), bilişsel fonksiyonlarda kademeli bir düşüşle karakterize nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalıktır. Farmakolojik tedavi ve tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) AH'de önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, AH'de farmakolojik tedaviye ilaveten tek/çoklu-kür rTMS tedavisinin hastalığın seyri, bilişsel fonksiyonlar, davranışsal durum, depresyon ve yaşam kalitesi üzerindeki uzun dönem sonuçlarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 65 yaş ve üzeri 28 AH'li birey dahil edildi. Katılımcılar tek-kür rTMS grubu (n=8), çoklu-kür rTMS grubu (n=14) ve kontrol grubu (n=6)'na ayrıldı. Farmakolojik tedaviye ilaveten, tek-kür (1 kez 10 seans) ve çoklu-kür (en az 2 kez 10 seans) 20 Hz rTMS Bilateral Dorsolateral Prefrontal Korteks'e uygulandı. Kontrol grubu sadece farmakolojik tedavi aldı. Bilişsel fonksiyonlar Nöropsikiyatrik Test Bataryası, davranışsal durum Nöropsikometrik Envanter (NPE), depresyon Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), yaşam kalitesi Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği ile tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama 24 aylık takip sonrasında tüm gruplarda bilişsel kayıp izlendi. Sadece farmakolojik tedavi alan kontrol grubunda sözel bellek, Mini Mental Durum Testi (MMDT) ve NPE'de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme bulundu ($P < .05$). Tek-kür rTMS grubunda, görsel ve sözel bellek, MMDT ve NPE'de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme izlendi ($P < .05$). Çoklu-kür rTMS grubunda, yürütücü işlevler, sözel akıcılık, görsel bellek ve NPE'de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme ile GDÖ'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi ($P < .05$). Gruplar arası değerlendirmede sözel bellek, NPE ve GDÖ'de çoklu-kür rTMS grubu lehine istatistiksel olarak daha az bozulma şeklinde anlamlı fark bulundu ($P < .05$).

Corresponding author: Miray BUDAK, e-mail: mbudak@medipol.edu.tr



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Received: February 22, 2021

Accepted: August 25, 2021

Sonuç: Sonuç olarak, uzun süreli takipte sadece çoklu-kür rTMS uygulaması duyu durumundaki iyileşmeden kaynaklı genel bilişsel duruma iyileşme şeklinde yansıyabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, transkranyal manyetik stimülasyon, dorsolateral prefrontal korteks, farmakolojik tedavi, bilişsel işlevler

Giriş

Demans, bellek, dil, yürütücü işlevler, görsel ve mekânsal işlevler, kişilik, davranış gibi iki veya daha fazla bilişsel alanda meydana gelen ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yetilerinde kayba neden olan ilerleyici düşüşle karakterize klinik bir sendromdur. Alzheimer Hastalığı (AH), demansın en yaygın görülen çeşididir ve hafıza, dikkat, algı, mekansal beceriler, dil ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerde kademeli bir düşüşle ilişkili nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalıktır.¹ AH bellek bozukluğu ile başlar ve ileri evrelerinde diğer bilişsel fonksiyonlardaki kayıplar klinik tabloya eklenir. Davranış değişiklikleri (depresyon, hezeyan, halüsinasyon, vb) ise hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir.¹

Günümüzde AH'nin bilişsel ve davranışsal semptomlarının tedavisi için, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır.² Farmakolojik tedavi AH tedavisinde temel yaklaşım olmasına rağmen, etkinliği sınırlıdır. İnvaziv olmayan nöromodülasyon yöntemleri farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden birisidir. Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) tedavisinin AH'de ayrıca plastisiteyi artıran ve bilişsel kaybı yavaşlatma, hastalığı modifiye etme potansiyeli olabilecek alternatif bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir.³ TMS, hızla değişen manyetik alanda zayıf elektrik akımlarının indüklenmesine neden olan invaziv olmayan bir tekniktir. Tek darbeleri (single pulse TMS) ya da tekrarlayan (repetitive TMS-rTMS) atımlar şeklinde uygulanmaktadır. rTMS uyarıcı bir bobin ile kafa derisinde hedef bölge üzerinde zamanla değişen manyetik alan oluşturmaktadır. Bu manyetik alan kortikal nöronları depolarize eden bir elektrik akımına neden olmakta ve meydana getirdiği sinaptik plastisitedeki değişiklikler ile nöronal aktiviteyi modüle etmektedir. Nöral aktivitedeki değişiklikler uzun süreli potansiyasyon (LTP) sürecini taklit ederek dakikalar boyunca uzatılabilir, böylece yeni bilgilerin edinilmesine ve sinir ağlarının değişiklik taleplerine ve esnekliğine olan adaptasyona doğrudan katkıda bulunulur.⁴ rTMS haftalarca hatta aylarca süren daha uzun etkiler üretebilir, bu nedenle nörodejeneratif hastalıklar için olası bir terapatik araç olarak görülür. Yüksek frekanslı stimülasyon (>5 Hz) kortikal uyarılabilirliği artırırken, düşük frekanslı stimülasyon (<1 Hz) inhibitör etki oluşturmaktadır. Frekans seçimi ile hangi beyin bölgesine uygulanacağı rTMS tedavisinin en önemli değişkenleridir. Yüksek frekanslı rTMS' in çeşitli bilişsel işlevler üzerindeki kolaylaştırıcı etkileri kanıtlanmıştır.⁵

AH' de yapılan önceki rTMS çalışmaları, bilateral Dorsolateral Prefrontal Korteks'e (DLPFC) uygulanan yüksek frekanslı stimülasyonun kortikal uyarılabilirliği artırdığını göstermektedir.⁶ DLPFC çalışma belleği, düşünce, hedefe yönelik hareket, soyut düşünce, akıl yürütme ve dikkat gibi bilişsel ve yürütücü

işlevler ile ilişkilendirilmektedir. Son yapılan görüntüleme çalışmaları, DLPFC'nin etki ettiği bilişsel işlev fonksiyonlarının duyu durum ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, depresyon hastalarının çalışma belleği ve bilişsel işlev testi performansları esnasında DLPFC'de daha fazla aktivasyon olduğu gözlenmektedir.⁷ Ancak farmakolojik tedaviye ilaveten uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin, AH'nin semptomları üzerindeki uzun süreli etkisi hala net değildir.

Bu çalışmanın amacı, standart ilaç tedavisine devam eden Alzheimer Hastalığı' na sahip bireylerde, ilaç tedavisine ilaveten tek kür (1 kez 10 seanslık) ve çoklu kürler (en az 2 kez 10'ar seanslık) halinde uygulanan rTMS tedavisinin, yaklaşık 2 yıllık bir süreç sonunda bilişsel ve davranışsal durum, depresyon ve yaşam kalitesi üzerindeki olası etkilerinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 27.02.2019 tarih, 580 sayılı etik kurulu onayı alındı.

Olgular

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Polikliniği'nde tedavi alan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan, 65 yaş ve üzeri 28 Alzheimer Hastalığı tanılı birey dahil edildi.

Tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzaladı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Altmış yaş ve üzerinde olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, NINCDS-ADRDA tanı kriterlerine uygun olarak erken-orta evre Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı almış olmak ve bilişsel fonksiyonlarını etkileyen başka bir hastalığa sahip olmamak çalışmaya dahil edilme kriterleriydi. Öz geçmişinde alkol/madde bağımlılığı ve kafa travması öyküsü olması ve daha önce AH semptom kontrolüne yönelik rTMS ve standart farmakolojik tedavi dışında bir tedavi görmüş olmak çalışmadan dışlanma kriterleriydi.

Çalışma Planı

Çalışmaya, yaklaşık 2 yıl arayla nöropsikomometrik testler ile değerlendirilen 28 AH tanılı birey dahil edildi. Katılımcılar tek kür rTMS grubu (n=8), çoklu kür rTMS grubu (n=14) ve kontrol grubu (n=6) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. rTMS tedavisi nörolog tarafından hastalar için uygun görülen standart farmakolojik tedaviye ilaveten uygulandı. Tek kür rTMS grubu için tüm takip sürecin içinde sadece 10 seanslık tek bir kür rTMS tedavisi uygulanmış iken, çoklu kür rTMS grubu için bu süreçte

9 hastaya 2 kez, 2 hastaya 3 kez, 1 hastaya 4 kez, 1 hastaya 7 kez ve 1 hastaya 8 kez 10 seanslık kürler halinde rTMS tedavisi uygulandı. Kontrol grubu sadece nörolog tarafından uygun görülen farmakolojik tedaviyi aldı.

Değerlendirmeler

Değerlendirmeler arasındaki süre farkı tek kür rTMS grubunda $29,63 \pm 12,20$ ay, çoklu kür rTMS grubunda $27,30 \pm 10,72$ ay, kontrol grubunda ise $25,83 \pm 2,40$ ay idi. Değerlendirmelerde Nöropsikiyatrik Test Bataryası (NPT), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ve Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (QoL-AD) kullanıldı.

Nöropsikiyatrik Test Bataryası

Genel bilişsel durum hakkında detaylı bilgi almaya yarayan bir test bataryasıdır. Oryantasyon, dikkat, yürütücü işlevler, bellek, dil becerileri görsel-mekansal işlevler, bilişsel durum ve davranışsal durum gibi bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmektedir.⁸ Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Wechsler Bellek Ölçeği Görsel Üretim alt testi, Wechsler Bellek Ölçeği Mantıksal Bellek alt testi, İleri ve Geri Sayı Menzili, Saat Çizme Testi, Sözel akıcılık testi, Stroop Testi, Benton Çizgi Yönü Testi (BCYT), Benton Yüz Tanıma Testi, Şekil Kopyalama Testi, Boston Adlandırma Testi, Mini Mental Durum Testi (MMDT),⁹ Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR),¹⁰ Nöropsikomatrik Envanter (NPE)¹¹ değerlendirmelerini içermektedir.

Geriatrik Depresyon Ölçeği

Bu ölçek, kendisi hakkında bilgi veren bireye dayalı 30 sorudan oluşmaktadır ve her soru “evet veya hayır” olarak cevaplandırılmıştır. Bir depresyon belirtisi olan her yanıt bir skor olarak değerlendirilir. 0-10 puan “depresyon yok,” 11-13 puan “muhtemel depresyon,” 14 ve üzeri puan ise “kesin depresyon” olarak hesaplanır.¹²

Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği

Kognitif bozukluğa sahip AH tanılı bireyler ve bakım verenlerin yaşam kalitesini değerlendirmeye odaklanmaktadır. Hastanın fiziksel sağlığı, ruh hali, ilişkileri, faaliyetleri ve görevleri tamamlama yeteneği dahil olmak üzere çeşitli yaşam alanlarını değerlendirmek için 1-4 (kötü, orta, iyi veya mükemmel) bir ölçek kullanır. Toplam puan aralığı 13-52 arasındadır ve yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini gösterir.¹³

Farmakolojik Tedavi Protokolü

Farmakolojik tedavi protokolü başlıca asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinden ve bunların kombinasyonundan oluştu. Tedavi doz ve kombinasyonları hastaları takip eden nörolog tarafından klinik gereklilik çerçevesinde düzenlendi.

Transkranyal Manyetik Stimülasyon Protokolü

Her bir rTMS kürü Power Mag from CMS 20 measuring (Almanya) sistemli cihaz ve içten soğutmalı 70 mm 8 şekilli coil ile 20 Hz frekans ve her dizide 2 saniyelik 75 atım ve 5 saniyelik inter-train şeklinde 1500 atım sağ, 1500 atım sol DLPFC'ye olmak üzere toplam 3000 atım rTMS tedavisi 2 hafta boyunca hafta içi her gün, günde 50 dakikalık seanslar şeklinde toplam 10 seans oluşturuldu.⁶ Hedef alan bilateral DLPFC elektroensefalografi (EEG) 10-20 sistemine göre F3 ve F4 üzerinde bobin 45

derecelik açı ile kafatası üzerine tespit edildi. Sol birincil motor korteksteki el alanı, kortikal bölgeyi bulmak için oluşturulan 3 boyutlu görüntülerde TMS darbeleri ile tarandı ve “sağ abduktör pollicis brevis kası” üzerinde bir yanıt ortaya çıktı. Dinlenme motor eşiği her seansın önce belirlendi ve 50 mikrovolt üzerinde bir elektromiyografik yanıt ortaya çıkaran TMS darbe gücü 10 denemeden en az 5'i eşik olarak kabul edildi. Her seans yaklaşık 30-40 dakika arasında sürdü (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Science for Windows” (SPSS 25.0) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk Test ile bakıldı. Verilere non-parametrik testler uygulandı. Bağımlı değişkenlerin analizleri Wilcoxon Signed Rank Test ile gerçekleştirildi. Gruplar arası değişken farkı Kruskal Wallis Testi ile analiz edildi. Değişkenlere uygulanan tüm testler için anlamlılık değeri $P < ,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya tek kür rTMS uygulanan 8 birey, çoklu kür rTMS uygulanan 14 birey, sadece farmakolojik tedavi alan 6 birey olmak üzere, Alzheimer Hastalığı tanısı almış 28 birey dahil edildi.

Demografik Veri Bulguları

Tek kür rTMS grubunun yaş ortalaması $75,88 \pm 3,87$ yıl, çoklu kür rTMS grubunun yaş ortalaması $74,86 \pm 6,33$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $80,83 \pm 5,77$ yıl idi. Katılımcılar minimum 65, maksimum 86 yaşındaydı. Gruplar arasında yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > ,05$) (Tablo 1).

Tek kür rTMS grubundaki 8 katılımcının 4'ü kadın, 4'ü erkek, çoklu kür rTMS grubundaki 14 katılımcının 8'i kadın, 6'sı erkek, kontrol grubundaki 6 katılımcının ise hepsi kadındı. Tek kür rTMS grubundaki katılımcıların 3'ü 0-5 yıl arasında, 2'si 8-12 yıl arasında; çoklu kür rTMS grubundaki katılımcıların 7'si 0-5 yıl arasında, 2'si 8-12 yıl arasında, 5'i 16-23 yıl arasında; kontrol grubundaki katılımcıların ise 3'ü 0-5 yıl arasında, 1'i 8-12 yıl arasında, 2'si 16-23 yıl arasında eğitim almıştı. Gruplar arasında cinsiyet ve eğitim seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > ,05$) (Tablo 1).

Katılımcıların değerlendirmeleri arasındaki süre farkı tek kür rTMS grubunda $29,62 \pm 12,20$ saniye; çoklu kür rTMS grubunda $26,14 \pm 12,23$ saniye; kontrol grubunda ise $25,83 \pm 2,40$ saniye idi. Gruplar arasında değerlendirme fark sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > ,05$) (Tablo 1).

Tedavi Öncesi ve Sonrasında Grup içi Veri Bulguları

Tedavi öncesi ve sonrası verilerinin grup içi karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tek kür rTMS grubunda ($n = 8$) görsel anlık hatırlama, SBST tanıma, MMDT ve NPE sıkıntı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bozulma bulundu ($P < ,05$). Çoklu kür rTMS grubunda ($n = 14$) ileri sayı menzili, sözel akıcılık, görsel anlık hatırlama, mantıksal anlık hatırlama, mantıksal uzun süreli hatırlama ve NPE sıkıntı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bozulma bulunurken, GDÖ skorlarında istatistiksel



Şekil 1. rTMS uygulaması.

	Kontrol Grubu, (n=6)		Tek kür rTMS, Grubu (n=8)		Çoklu kür rTMS, Grubu (n=14)		P
	n		n		n		
Yaş							
(Ort ± Ss)	80,83 ± 5,77		75,88 ± 3,87		74,86 ± 6,33		,097
Cinsiyet							
Kadın (n/%)	6/100		4/50		8/57		,122
Erkek (n/%)	0/0		4/50		6/43		
Eğitim seviyesi							
0-5 yıl (n/%)	3/50		3/37,5		7/50		,623
8-12 yıl (n/%)	1/16,7		2/25		2/14,3		
12 yıl ve üzeri (n/%)	2/33,3		3/37,5		5/35,7		
Değerlendirmeler arasındaki süre farkı (ay)							
(Ort ± SS)	25,83 ± 2,40		29,62 ± 12,19		26,14 ± 12,23		,433

*P < ,05.
Ort, Ortalama; SS, Standart sapma.

olarak anlamlı iyileşme bulundu ($P < ,05$). Kontrol grubunda ($n=6$) ise MMDT, NPE skor ve sıkıntı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme bulundu ($P < ,05$) (Tablo 2).

Gruplar Arası Karşılaştırma Bulguları

Tedavi öncesindeki veri ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P > ,05$). Tedavi sonrasındaki veri ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında SBST tanıma skoru çoklu kür rTMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulundu ($P < ,05$). Ortalama fark verilerinin gruplar arası karşılaştırmasında NPE skor ve GDÖ'de çoklu kür rTMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulundu ($P < ,05$) (Tablo 3).

Tartışma

Alzheimer Hastalığı'nda farmakolojik tedaviye ilaveten tek/çoklu-kür rTMS tedavisinin hastalığın seyri, bilişsel fonksiyonlar, davranışsal durum, depresyon ve yaşam kalitesi üzerindeki uzun dönem sonuçlarını incelemeyi amaçladığımız çalışmanın sonucunda, uzun süreli takipte sadece çoklu kür rTMS uygulamasının duyu durumundaki iyileşmeden kaynaklı genel bilişsel duruma iyileşme şeklinde yansıdığı görülmüştür.

Alzheimer Hastalığı'nda, hastalığın seyri sırasında dikkat, algısal-mekânsal yetenekler, dil ve yönetici işlevler gibi hafızada ve diğer bilişsel alanlarda kademeli kötüleşmeler görülmektedir.¹⁴

Tablo 2. Grup İçi Karşılaştırma Bulguları

	Kontrol Grubu, (n = 6)				Tek kür rTMS, Grubu (n = 8)				Çoklu kür rTMS, Grubu (n = 14)			
	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Ort ± SS	Z	P	Ort ± SS	Ort ± SS	Z	P	Ort ± SS	Ort ± SS	Z	P	
İleri Sayı Menzili	3,83 ± 1,83	-0,816	,414	3,87 ± 1,55	3,62 ± 1,92	0,000	1,000	4,85 ± 1,02	3,91 ± 1,59	-2,273	,023*	
Geri Sayı Menzili	2,16 ± 1,47	-0,557	,577	2,12 ± 1,55	1,77 ± 1,58	-0,962	,336	2,78 ± 1,25	2,23 ± 1,18	-1,395	,0163	
Stroop Süre Farkı	62,16 ± 50,41	-0,943	,345	65,67 ± 53,68	84,41 ± 35,94	-1,185	,236	64,26 ± 29,18	86,74 ± 62,33	-1,162	,245	
Sözel Akıcılık	13,33 ± 6,37	-0,944	,345	8,62 ± 4,98	7,67 ± 6,52	-0,423	,672	11,71 ± 4,90	7,69 ± 6,81	-2,230	,026*	
Saat Çizimi	1,83 ± 1,72	0,000	1,000	1,57 ± 1,59	1,7 ± 1,16	-0,412	,680	1,54 ± 1,59	2,21 ± 1,14	-1,811	,070	
Görsel Anlık Hatırlama	3,66 ± 1,03	-0,677	,498	2,21 ± 2,10	1,50 ± 1,92	-2,226	,026*	3,97 ± 3,21	1,59 ± 2,05	-2,830	,005*	
Görsel Uzun Süreli Hatırlama	0,33 ± 0,51	-0,447	,655	0,73 ± 1,16	0,62 ± 1,40	-0,272	,785	1,13 ± 1,51	0,28 ± 0,54	-1,606	,108	
Görsel Bellek Tanıma	0,66 ± 0,81	-1,414	,157	0,74 ± 0,70	0,87 ± 0,83	-0,539	,590	1,13 ± 0,86	0,98 ± 0,87	-0,566	,571	
Mantıksal Anlık Hatırlama	9,33 ± 3,55	-0,736	,462	6,00 ± 4,75	3,75 ± 5,25	-1,461	,144	8,80 ± 5,67	3,02 ± 3,64	-2,762	,006*	
Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama	8,50 ± 6,86	-0,946	,344	4,50 ± 4,27	3,25 ± 4,36	-1,378	,168	6,24 ± 6,39	1,97 ± 2,74	-2,342	,019*	
SBST Uzun Süreli Hatırlama	2,16 ± 3,37	-0,000	1,000	1,00 ± 2,82	0,62 ± 1,18	-0,447	,655	1,98 ± 2,88	0,84 ± 1,70	-1,630	,103	
SBST Tanıma	6,66 ± 4,41	-0,944	,345	3,72 ± 3,42	0,37 ± 0,51	-2,207	,027*	5,81 ± 4,29	4,96 ± 3,38	-0,176	,860	
SBST Toplam Skor	55,16 ± 22,78	-1,363	,173	36,25 ± 24,12	30,50 ± 23,24	-1,690	,091	53,56 ± 20,30	41,59 ± 24,78	-1,758	,079	
Boston Adlandırma Testi	20,83 ± 5,77	-1,368	,168	16,70 ± 8,29	16,02 ± 10,14	-0,142	,887	20,85 ± 5,51	19,34 ± 5,70	-1,226	,220	
Benton Yüz Tanıma Testi	38,66 ± 4,54	-0,406	,684	39,79 ± 5,36	35,05 ± 14,37	-0,280	,779	41,02 ± 4,18	37,70 ± 5,19	-1,948	,051	
Çizgi Yönü Belirleme Testi	9,90 ± 6,65	-1,219	,223	7,05 ± 6,49	10,48 ± 7,24	-0,677	,498	10,93 ± 7,84	10,10 ± 8,31	-0,384	,701	
MMDT	21,13 ± 3,09	-2,207	,027*	16,25 ± 5,84	11,5 ± 9,18	-2,120	,034*	19,22 ± 4,95	15,02 ± 8,33	-1,664	,096	
NPE Skor	8,39 ± 8,78	-2,023	,043*	20,25 ± 21,45	25,62 ± 28,89	-0,338	,735	23,58 ± 20,49	13,89 ± 13,85	-1,748	,081	
NPE Sıkıntı	7,11 ± 6,71	-2,201	,028*	4,90 ± 2,20	15,37 ± 14,07	-2,103	,035*	5,25 ± 2,80	10,22 ± 9,22	-1,994	,046*	
GDÖ	9,66 ± 8,01	-1,069	,285	7,12 ± 4,67	8,80 ± 7,85	-0,594	,553	9,47 ± 4,09	6,49 ± 3,06	-2,735	,006*	
QoL-AD	34,57 ± 6,60	-0,734	,463	32,08 ± 6,31	31,10 ± 6,67	-0,851	,395	34,30 ± 2,39	32,91 ± 11,03	-0,094	,925	

*P < ,05.

SBST; Sözel Bellek Süreçleri Testi; MMDT; Mini-Mental Durum Testi; FDE; Frontal Davranış Envanteri; NPE; Nöropsikometrik Envanteri; GDÖ; Geriatrik Depresyon Ölçeği; QoL-AD; Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği; Ort, Ortalama; SS, Standart Sapma.

Tablo 3. Gruplar Arası Karşılaştırma Bulguları

	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası				Fark		
	Tek kür rTMS, Grubu (n = 8)		Çoklu kür rTMS, Grubu (n = 14)		Tek kür rTMS, Grubu (n = 8)		Çoklu kür rTMS, Grubu (n = 14)		P	F	P
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS			
İleri Sayı Menzili	3,83 ± 1,83	3,87 ± 1,55	4,85 ± 1,02	,251	4,33 ± 1,36	3,62 ± 1,92	3,91 ± 1,59	,849	1,842	,139	
Geri Sayı Menzili	2,16 ± 1,47	2,12 ± 1,55	2,78 ± 1,25	,551	2,50 ± 0,83	1,77 ± 1,58	2,23 ± 1,18	,871	1,089	,342	
Stroop Süre Farkı	62,16 ± 50,41	65,67 ± 53,68	64,26 ± 29,18	,780	96,03 ± 74,75	84,41 ± 35,94	86,74 ± 62,33	,680	0,107	,899	
Sözel Akıcılık	13,33 ± 6,37	8,62 ± 4,98	11,71 ± 4,90	,330	10,83 ± 3,86	7,67 ± 6,52	7,69 ± 6,81	,224	0,759	,552	
Saat Çizimi	1,83 ± 1,72	1,57 ± 1,59	1,54 ± 1,59	,959	1,83 ± 1,16	1,75 ± 1,16	2,21 ± 1,14	,595	0,954	,440	
Görsel Anlık Hatırlama	3,66 ± 1,03	2,21 ± 2,10	3,97 ± 3,21	,813	2,83 ± 2,48	1,50 ± 1,92	1,59 ± 2,05	,358	0,942	,645	
Görsel Uzun Süreli Hatırlama	0,33 ± 0,51	0,73 ± 1,16	1,13 ± 1,51	,587	0,83 ± 1,60	0,62 ± 1,40	0,28 ± 0,54	,935	1,812	,573	
Görsel Bellek Tanıma	0,66 ± 0,81	0,74 ± 0,70	1,13 ± 0,86	,498	1,00 ± 0,63	0,87 ± 0,83	0,98 ± 0,87	,743	0,445	,737	
Mantıksal Anlık Hatırlama	9,33 ± 3,55	6,00 ± 4,75	8,80 ± 5,67	,414	7,00 ± 7,84	3,75 ± 5,25	3,02 ± 3,64	,588	1,329	,206	
Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama	8,50 ± 6,86	4,50 ± 4,27	6,24 ± 6,39	,497	7,00 ± 7,37	3,25 ± 4,36	1,97 ± 2,74	,451	1,285	,484	
SBST Uzun Süreli Hatırlama	2,16 ± 3,37	1,00 ± 2,82	1,98 ± 2,88	,260	1,50 ± 3,20	0,62 ± 1,18	0,84 ± 1,70	,914	0,257	,522	
SBST Tanıma	6,66 ± 4,41	3,72 ± 3,42	5,81 ± 4,29	,539	4,16 ± 5,03	0,37 ± 0,51	4,96 ± 3,38	,010*	0,868	,256	
SBST Toplam Skor	55,16 ± 22,78	36,25 ± 24,12	53,56 ± 20,30	,254	40,16 ± 24,01	30,50 ± 23,24	41,59 ± 24,78	,797	0,434	,902	
Boston Adlandırma Testi	20,83 ± 5,77	16,70 ± 8,29	20,85 ± 5,51	,518	18,50 ± 4,46	16,02 ± 10,14	19,34 ± 5,70	,638	0,306	,681	
Benton Yüz Tanıma Testi	38,66 ± 4,54	39,79 ± 5,36	41,02 ± 4,18	,595	39,00 ± 6,98	35,05 ± 14,37	37,70 ± 5,19	,762	0,690	,331	
Çizgi Yönü Belirleme Testi	9,90 ± 6,65	7,05 ± 6,49	10,93 ± 7,84	,486	5,83 ± 9,04	10,48 ± 7,24	10,10 ± 8,31	,447	1,120	,467	
MMDT	21,13 ± 3,09	16,25 ± 5,84	19,22 ± 4,95	,150	16,5 ± 3,88	11,5 ± 9,18	15,02 ± 8,33	,451	0,023	,890	
NPE skor	8,39 ± 8,78	20,25 ± 21,45	23,58 ± 20,49	,210	25,50 ± 5,64	25,62 ± 28,89	13,89 ± 13,85	,135	3,532	,026*	
NPE sıklığı	7,11 ± 6,71	4,90 ± 2,20	5,25 ± 2,80	,594	19,66 ± 6,37	15,37 ± 14,07	10,22 ± 9,22	,138	1,497	,200	
GDÖ	9,66 ± 8,01	7,12 ± 4,67	9,47 ± 4,09	,452	8,00 ± 6,03	8,80 ± 7,85	6,49 ± 3,06	,925	3,973	,042*	
QoL-AD	34,57 ± 6,60	32,08 ± 6,31	34,30 ± 2,39	,697	36,70 ± 5,96	31,10 ± 6,67	32,91 ± 11,03	,380	0,416	,660	

*P < ,05.

SBST, Sözel Bellek Süreçleri Testi; MMDT, Mini-Mental Durum Testi; FDE, Frontal Davranış Envanteri; NPE, Nöropsikometrik Envanter; GDÖ, Geriatrik Depresyon Ölçeği; QoL-AD, Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği; Ort, Ortalama; SS, Standart sapma.

Bilişsel bozulmaya paralel olarak ilerleyen süreçte davranış değişikliği, halüsinasyonlar ve psikiyatrik bozukluk görülmesi yaygındır. Anksiyete ve depresyon sık görülmektedir. Daha sonraki aşamalarda ajitasyon, saldırganlık ve psikoz gibi davranışsal belirtiler ortaya çıkabilir. AH' de ilerleyici nöronal dejenerasyon süreci anlık bellek bozukluğu eksenli olmakla beraber, dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerde ve dolayısıyla genel bilişsel durumda bozulmalar ve anksiyete, depresyon gibi davranışsal ve psikiyatrik bulguları da ortaya çıkarmaktadır.¹⁵

Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) onaylı dört kolinesteraz inhibitörü (takrin, donepezil, galantamin ve rivastigmin) yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Kolinergik nöronların tutulumu hastalığın erken döneminde ortaya çıkması sebebiyle erken evre AH hastaları asetilkolinesteraz inhibitörlerinden (AChEI) faydalanmaktadır. Memantin'in etki ettiği glutamaterjik sistemde görülen hasar AH'nin ileri döneminde oluşmaktadır. Memantin'in korteks ve hipokampusta nöronlar üzerindeki koruyucu etkisinin N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörünü bloke ederek glutamati azaltmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Deneysel kanıtlar, memantin tedavisinin AH' nin hayvan modellerinde mekansal öğrenmeyi geliştirdiğini, nöronları Aβ kaynaklı toksisiteden koruduğunu, apoptozu azalttığını, serbest radikallerin aracılık ettiği hasarı ve sinaptik dejenerasyonu restore edebildiğini göstermektedir.¹⁶ AChEI ile birlikte memantin kullanan AH tanılı bireylerin MMDT skorlarında ise 6 puanlık bir düşüş bildirilmiştir.¹⁶ AChEI kullanan bireylerde bilişsel zayıflamanın yavaşladığı ve bilişsel profili değerlendiren MMDT skorlarında 2 yılda 2-4 puanlık bir düşüşe rastlandığı bildirilmiştir.¹⁷ AH'de semptomatik tedavi bilişsel sorunların ilerlememesini sağlayabilmektedir, fakat uzun dönemde etkinliği hala kanıtlanmamıştır. Dou et al.¹⁸ yılında yayınladıkları meta-analizde, AChEI ve memantin AH' deki etkinliğini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda hafif-orta evre AH' de galantamin ve donepezil en etkili tedavi yaklaşımları olarak gösterilmiştir. Orta- ileri evre AH için ise, 20 mg memantin ile 10 mg donepezil kombinasyon tedavisi ve günlük 23 mg donepezil önermişlerdir. İşlevsellik ve klinik global izlenim için yüksek dozda rivastigmin transdermal patch (15 cm²) en iyi seçenek olarak işaret edilmiştir. Ancak davranışsal durum üzerinde hiçbirinin iyileştirici etkisi bulunmamıştır.¹⁸ Requena et al.¹⁹ AH tanılı bireyler ile yaptıkları bir çalışmada, katılımcıları 4 gruba ayırmış ve 2 yıl takip etmişlerdir. İlk grup kolinergik ilaç tedavisi ve bilişsel uyarım kombinasyonu alan 14 katılımcıdan, ikinci grup yalnızca farmakolojik tedavi alan 20 katılımcıdan, üçüncü grup yalnızca bilişsel uyarım alan 14 katılımcıdan, dördüncü grup hiçbir tedavi almayan 30 katılımcıdan oluşturulmuştur. Kombine tedavi alan bireyler ve bilişsel uyarım alan kişiler birinci yılda bilişsel işlevlerde belirgin bir iyileşme gösterse de, tüm grupların ikinci yılda bilişsel seviyeleri kademeli olarak kötüleşmiştir. Bununla birlikte tedavi almayan hastalarda daha büyük bir bozulma olduğu gözlemlenmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da nörolog tarafından takip edilerek yalnızca farmakolojik tedavi gören kontrol grubunda anlık bellek, genel bilişsel durum ve davranışsal durum üzerinde anlamlı olan bir kötüleşme görülmüştür. Çalışmamız AH tanılı bireylerde farmakolojik tedavinin 2 yıl kadar uzun bir dönemde bilişsel işlevlerde iyileştirici etki göstermeyen bilimsel çalışma örnekleri

ile uyumludur. Neokorteks ve hipokampusu da içine alan geniş alanlardaki amiloid plak birikimi, sinaptik disfonksiyonlar, nörotransmitter salınım bozukluğu gibi etkenler ile açıklanan atrofik değişiklikler ve ağsal bağlantı bozukluklarından dolayı, özellikle bellek ile baş gösteren, dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarının takip ettiği bilişteki kötüleşme AH tanılı hastalarda beklenen bir tablodur.²⁰

rTMS uygulamalarının kortikal uyarılabilirlikteki değişiklikleri tetiklediği ve stimülasyonun kendisinin ötesinde dağılmış sinir ağları arasındaki aktiviteyi modüle ettiği gösterilmiştir. DLPFC çalışma belleği, düşünce, hedefe yönelik hareket, soyut düşünce, akıl yürütme ve dikkat gibi bilişsel ve yürütücü işlevler ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle DLPFC, beyin stimülasyonunun başlıca ilgi alanlarından biri olmuştur. Son yapılan görüntüleme çalışmaları, DLPFC'nin etki ettiği bilişsel işlev fonksiyonlarının duygu durum ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında depresyon hastalarının çalışma belleği ve bilişsel işlev testi performanslarında DLPFC'de daha fazla aktivasyon olduğu gözlenmektedir.⁷ Öte yandan, sağ DLPFC'ye uygulanan rTMS tedavisinin, AH tanılı bireylerde yüksek olduğu gözlenen anksiyeteyi hafiflettiği bildirilmektedir.⁶

AH'deki bellek bozukluğunun dinamik ve olağan durum ağlarıyla bağlantısı, DLPFC' deki fonksiyonel bozulmayla ilişkili olması nedeniyle bu kortikal alan, terapatik müdahalenin ortak bir hedefi olarak gösterilmektedir.²¹ AH tanılı bireylerde yüksek frekanslı rTMS uygulamasının, çeşitli bilişsel işlevler üzerinde uzun süreli kolaylaştırıcı etkisi olduğunu ve çeşitli bilişsel hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{6,22} Cotelli et al.²³ 2-4 haftalık zaman diliminde sol DLPFC'ye 2000 atım ile her gün 20 Hz rTMS uygulanan bir çalışmada, orta evredeki AH tanılı bireylerin dilin anlaşılmasında 8 hafta kadar uzun süreli bir gelişme gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır. Zhao et al.²² yaptığı çalışmada, 30 AH tanılı bireye 6 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günlük 1 seans olmak üzere toplam 30 seans uyguladıkları yüksek frekanslı rTMS tedavisinin bilişsel fonksiyonlar, dil işlevleri ve hafızayı iyileştirdiğini bulmuşlardır. Ahmed et al.²⁴ 45 AH tanılı hastayı dahil ettikleri randomize bir çalışmada yüksek frekanslı (20 Hz) rTMS, düşük frekanslı (1 Hz) rTMS ve sham gruplarını kıyaslamışlardır. 5 gün boyunca bilateral DLPFC'ye rTMS uygulaması gerçekleştirilen bu çalışmada, yüksek frekanslı rTMS'in, kognitif işlevler, günlük yaşam aktiviteleri ve depresyon üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını ve bilişsel iyileşmenin 3 ay boyunca korunduğunu göstermişlerdir. 2017 yılında yapılan bir diğer çalışmada Alcalá-Lozano ve ark. randomize olarak 2 gruba ayırdıkları 19 AH tanılı katılımcıya, 3 hafta boyunca 5 Hz frekansında rTMS tedavisi uygulamışlardır. İlk gruba sol DLPFC'ye rTMS uygulanırken, diğer gruba her gün 3 farklı bölge olmak üzere toplam 6 farklı bölgeye (Broca alanı, Wernicke alanı, sol DLPFC, sol parieto somatosensoryel asosiasyon alanı, sağ parieto somatosensoryel asosiasyon alanı, sağ DLPFC) rTMS uygulanmıştır. Her iki grupta da tedavi bitiminden 4 hafta sonra bilişsel işlevler üzerinde anlamlı farklılık mevcutken, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.²⁵ 2012 yılında Haffen ve ark. sol DLPFC'ye 2 hafta boyunca 10 seans uygulanan 10 Hz frekansında rTMS tedavisinin etkisini araştırdıkları olgu sunumunda, tedavi sonrası 1. ayda bilişsel performansta

iyileşme gözlemlerken, tedavi sonrası 5. ayda yürütücü işlevler, görsel-mekansal işlevler, MMDT ve resim adlandırma başlangıç skorlarına kıyasla anlamlı kötüleşme bildirmişlerdir.²⁶ Rabey ve ark.²⁷ yaptığı çalışmada, hafif-orta evre AH tanılı 15 birey (7 rTMS, 8 plasebo) 6 hafta boyunca haftanın 5 günü, tedaviden sonra 3 ay boyunca haftanın 2 günü rTMS ile kombine bilişsel rehabilitasyon tedavisi görmüştür. Hastalara NPE değerlendirmesi tedaviden 6 hafta önce, 6 hafta sonra ve 12 hafta sonra yapılmıştır. NPE ortalama skorları 6 hafta sonunda rTMS ile kombine bilişsel rehabilitasyon alan grupta iyileşme, plasebo grubunda ise kötüleşme göstermiştir. Yukarıda belirtilen çalışmalara binaen, rTMS tedavisi Alzheimer hastalarının bilişsel performansı, duyu durumu ve davranışsal bulgularındaki kötüleşmenin daha az olabileceği bakımından umut vaat edicidir.

Çalışmamızda 2 yıllık takipte tek kür rTMS grubunda hem MMDT ile gösterilen global bilişsel etkinlikte, hem de görsel anlık hatırlama, SBST tanıma ile belirlenen bellek işlevlerinde ve NPI skorlarında kötüleşme; buna ilaveten davranışsal işlevlerde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme olduğu sonucuna ulaştık. AH tanılı bireylere uygulanan yüksek frekanslı rTMS uygulaması ile bilişsel işlevlerde istatistiksel olarak anlam ifade eden kazanımların, tedavi bitiminden sonra 3 aydan uzun sürdüğüne dair bilgimiz doğrultusunda literatürde kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla çalışmamızın bulguları, literatür ile tutarlı olarak değerlendirilmiştir. Çoklu kür rTMS grubunda ise, yürütücü işlevler, sözel akıcılık, görsel anlık hatırlama, mantıksal anlık ve uzun süreli hatırlama ve NPE sıkıntı skorlarında anlamlı kötüleşme, duyu durumunda ise anlamlı iyileşme olduğu sonucuna ulaştık. Bu sonuç uzun dönemde de çoklu kür uygulanan rTMS tedavisinin, duyu durumunu iyileştirebileceğine dair kanıt oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ise MMDT, NPE skor ve sıkıntı skorlarında anlamlı kötüleşme olduğunu bulduk. Bu sonuç doğrultusunda, farmakolojik tedavinin hastaların günlük yaşamlarında bağımsızlıklarını sürdürmelerine yardımcı olsa bile, hastalıktan kaynaklanan nörodejeneratif süreci engelleyemediğine dair bir kanıt oluşturduğu görüşündeyiz.

rTMS, ilaca dirençli depresyon tedavisi için onaylanmıştır ve AH çalışmalarında, hastaların komorbid depresif semptomlar üzerindeki uyarım etkilerine ikincil olarak rTMS'ten fayda görebileceğini kontrol etmek önemlidir.²⁸ AH'de depresyon prevalansı %50'ye kadar çıkabilir ve hafif depresif belirtiler bile önemli fonksiyonel bozukluklarla ilişkilidir. AH tedavisi için test edilen uyarım protokollerinin çoğu, DLPFC'ye belirgin bir odaklanma dahil olmak üzere depresyonda kullanılanlarla oldukça benzerdir.²⁹ Çalışmamızda gruplar arası değerlendirmede, çoklu kür rTMS grubu lehine anlamlı iyileşme gösterdiği sonucuna ulaştığımız SBST tanıma, NPE skor ve GDÖ skorlarının ise, rTMS uygulamasının 6 aylık etkinin tekrarlı şekilde iyileştirici amaçla kullanılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. AH'de rTMS'yi takiben bilişsel iyileşmenin depresif semptomların hafifletilmesinden ne ölçüde kaynaklandığını yargılamak zor olmasına rağmen, tedavi edilen hastaların bazen de yüksek ruh hali sergilemesi, depresyon ve ilgisizlik ölçeklerinde daha iyi puanlar alması dikkate değerdir.³⁰ Hafif evre Alzheimer hastalarında, bilişsel işlevlerdeki kazanımlar orta evredeki hastalara göre daha fazladır. Çalışmamıza katılan olguların hastalık

evreleri arasında farklılıklar mevcutken, her üç grubun katılımcılarının genel olarak hastalığın orta evresinde bulunmasının uygulanan tedavilerin aleyhine sonuçlar ortaya çıkmasında etkili olduğu görüşündeyiz. Hastalık evrelerindeki eşitsizlik, yalnızca uygulanan test skorları üzerinde değil, aynı zamanda hastalardan yanıt alınmamasından dolayı, testlerin uygulanabilirliği üzerinde de belirleyici olmuştur. Farmakolojik tedaviye ilaveten tek kür rTMS tedavisi alan olgulardaki bilişsel gerilemenin, AH'den dolayı devam eden nörodejeneratif sürecin, tedavi ile elde edilen kazanımların önüne geçmesi ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

AH'de DLPFC'nin etkilenimi sonucu ortaya çıkan bilişsel işlev bozukluklarına bağlı olarak, hastada meydana gelen dikkati sürdürmemeye, bilgileri belleğe aktaramama, günlük yaşama dahil olmadıkları için duyu durum ve olaya uygun davranış paterni oluşturamadıkları için davranışsal durumda etkilenimler görülmektedir. Sonuçlarımız AH'de sadece farmakolojik tedavi ve tek kür rTMS uygulamasının, uzun dönemde dejeneratif sürece katkı sağladığını, çoklu kür rTMS uygulamasının ise duyu durumundaki iyileşmeden kaynaklı diğer fonksiyonlara iyileşme şeklinde yansındığını göstermektedir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Katılımcı sayısının az olması, çalışmanın gruplarındaki hasta sayılarının birbirinden farklı olması, hastalığın seyrinin her hastada farklı olmasından kaynaklı uygulanamayan testlerin bulunması ve hasta gruplarının heterojen olması, genel bilişsel durumu değerlendiren MMDT ve davranışsal semptomları ortaya koyan NPE ölçeklerinin başlangıç skorları 3 grup arasında paralel seyretmemesi, her üç gruptaki katılımcıların hastalık evrelerinin ve ilaç rejimlerinin eşit olmaması çalışmanın limitasyonlarıdır.

Sonuç

Alzheimer Hastalığı'nda farmakolojik tedaviye ilaveten uygulanan rTMS tedavisi AH'de uzun dönemde çoklu kür uygulandığında duyu durumunda iyileşmelere neden olmaktadır. TMS tedavisi, Alzheimer hastalarında bilişsel performans, duyu durum ve davranışsal durumdaki kötüleşmeyi azaltıyor olabilir. Alzheimer Hastalığı'nın uzun dönem klinik sonuçlarının daha net anlaşılabilmesi adına, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul Medipol University (Date: February 27, 2019, No: 580).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – L.H.; Design – F.D.Ö., B.Ş., M.B.; Supervision – M.B.; Resources – F.D.Ö., B.Ş.; Materials – F.D.Ö., B.Ş.; Data Collection and/or Processing – F.D.Ö., B.Ş.; Analysis and/or Interpretation – M.B.; Literature Search – F.D.Ö., B.Ş., M.B., L.H.; Writing Manuscript – F.D.Ö., B.Ş., M.B.; Critical Review – M.B., L.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Medipol Üniversitesi'nden (Tarih: 27 Şubat 2019, No: 580) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – L.H.; Tasarım – F.D.Ö., B.Ş., M.B.; Denetleme – M.B.; Kaynaklar – F.D.Ö., B.Ş.; Malzemeler – F.D.Ö., B.Ş.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.D.Ö., B.Ş.; Analiz ve/veya Yorum – M.B.; Literatür Taraması – F.D.Ö., B.Ş., M.B., L.H.; Yazıyı Yazan – F.D.Ö., B.Ş., M.B.; Eleştirel İnceleme – M.B., L.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161. [CrossRef]
- Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer disease: pharmacologic and nonpharmacologic therapies for cognitive and functional symptoms. *Am Fam Phys*. 2017;95(12):771-778.
- Liao X, Li G, Wang A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(2):463-472. [CrossRef]
- Nevler N, Ash EL. TMS as a tool for examining cognitive processing. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(8):52. [CrossRef]
- Anderkova L, Rektorova I. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases: clinician's perspective. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):15-25. [CrossRef]
- 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;9:43-51. [CrossRef]
- Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009;201(2):239-243. [CrossRef]
- Sachs BC, Steenland K, Zhao L, et al. Expanded demographic norms for version 3 of the Alzheimer disease centers' neuropsychological test battery in the uniform data set. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020;34(3):191-197. [CrossRef]
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental Test'in Türk Toplumunda Hafif demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-281.
- Huang HC, Tseng YM, Chen YC, Chen PY, Chiu HY. Diagnostic accuracy of the Clinical Dementia Rating Scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: a bivariate meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(2):239-251. [CrossRef]
- Sahin Cankurtaran E, Danişman M, Tutar H, Ulusoy Kaymak S. The reliability and validity of the Turkish version of the Neuropsychiatric Inventory-Clinician. *Türk J Med Sci*. 2015;45(5):1087-1093. [CrossRef]
- Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *North Clin Istanbul*. 2018;5(3):216-220. [CrossRef]
- Cınar N, Sahlın S, Karşıdağ S, Bozdemir M. Validity and Reliability Study of the Turkish version of the Alzheimer's Disease-Related Quality of Life (ADRQL) Scale. *J Contemp Med*. 2020;10(4):1-6. [CrossRef]
- Pellicciari MC, Miniussi C. Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *J ECT*. 2018;34(3):193-202. [CrossRef]
- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. [CrossRef]
- Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):195-203. [CrossRef]
- Wattmo C, Wallin AK, Minthon L. Progression of mild Alzheimer's disease: knowledge and prediction models required for future treatment strategies. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(5):44. [CrossRef]
- Dou KX, Tan MS, Tan CC, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):126. [CrossRef]
- Requena C, Maestú F, Campo P, Fernández A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):339-345. [CrossRef]
- Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, et al. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol*. 2014;27(2):77-87. [CrossRef]
- Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1602-1604. [CrossRef]
- Zhao J, Li Z, Cong Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget*. 2017;8(20):33864-33871. [CrossRef]
- Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):794-797. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortés-Sotres JF, et al. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul*. 2018;11(3):625-627. [CrossRef]
- Haffen E, Chopard G, Pretalli JB, et al. 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. [CrossRef]
- Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. 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. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: a double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*. 2018;261:312-318. [CrossRef]
- Weiler M, Stieger KC, Long JM, Rapp PR. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: are we ready? *eNeuro*. 2020;7(1):ENEURO.0235-19.2019. [CrossRef]