



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALZHEİMER HASTALIĞI' NDA TEKRARLI TRANSKRANYAL
MANYETİK STİMÜLASYON UYGULAMASININ UZUN
DÖNEMDE KLİNİĞE ETKİSİ**

FEYZA DOĞAN ÖZDAMAR

BİLİŞSEL REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi MİRAY BUDAK

İSTANBUL - 2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Bilişsel Rehabilitasyon
Tez Sahibi : Feyza DOĞAN
Tez Başlığı : Alzheimer Hastalığında Tekrarlı Transkrnyal Manyetik
Stimülasyon Uygulamasının Uzun Dönemde Kliniğe Etkisi
Sınav Yeri : Medipol Üniversitesi Unkapanı Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 06/01/2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Miray BUDAK

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Lütfü HANOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üye.Mehmet OZANSOY

Bahçeşehir Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07/01/2020 tarih ve 2020/01 - 08 sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tez Sahibinin
Adı ve Soyadı
İmza

Feyza Doğan Özdamar



TEŞEKKÜR

Tüm tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yardımlarını esirgemeyen, yakın ilgi gösteren çok kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üye. Miray Budak' a,

Bilim yolunda bana ışık tutan, mesleki ve insani yönleriyle her zaman kendime örnek aldığım, öğrencisi olma fırsatını bulmaktan büyük sevinç ve onur duyduğum, inanç ve azmimi diri tutan çok değerli hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu' na,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni adım adım bugüne hazırlayan bütün sevgili öğretmen ve hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca yardımları ve işbirliği için değerli arkadaşım Fzt. Büşra Şahin' e, pes etmemem için beni yüreklendiren, yardımlarını sunan değerli kardeşim Uzm. Psk. Fadime Çadırcı Tungaç' a, ihtiyaç duyduğum verilere ulaşmam konusunda bana yardımcı olan Uzm. Psk. Güven Toprak' a,

Çalışmama katılmayı kabul eden ve vakit ayıran bütün katılımcılarıma,

Tüm hayatım boyunca bana sınırsız destek veren, her türlü fedakarlığı gösteren, bana merak ve araştırma şevkini aşıl原因ayan canım aileme, her daim dayanağım olan pek değerli yol arkadaşım, eşim Emre Özdamar' a, başından beri çalışmalarına tanıklık eden, güç ve motivasyon kaynağım canım yavrum Ömer Asaf' a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Demans	6
4.2. Alzheimer Hastalığı.....	7
4.2.1. Tanım	7
4.2.2. Tarihçe	7
4.2.3. Alzheimer Hastalığı 'nda Epidemiyoloji.....	8
4.2.4. Alzheimer Hastalığı 'nda Nöropatoloji ve Patogenez.....	9
4.2.5. Alzheimer Hastalığı 'nın Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler.....	10
4.2.6. Alzheimer Hastalığı 'nda Klinik	11
4.2.6.1. Belirtiler	12
4.2.7. Alzheimer Hastalığı 'nda Tanı	12
4.2.8. Alzheimer Hastalığı 'nda Tanı Kriterleri	14
4.2.9. Alzheimer Hastalığı 'nda Değerlendirme.....	15
4.2.10. Alzheimer Hastalığı 'nın Evrelendirilmesi ve Doğal Seyri.....	16
4.2.11. Alzheimer Hastalığı 'nda Tedavi	18
4.2.11.1. Farmakolojik Tedavi ve Hastalığın Seyrine Etkisi	18
4.2.11.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Tedavisi ve Hastalığın Seyrine Etkisi	19
5. MATERYAL VE METOT	23
5.1. Amaç	23
5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer.....	23
5.3. Çalışmanın Süresi.....	23
5.4. Çalışmanın Katılımcıları	24

5.4.1. Dahil Edilme Kriterleri	24
5.4.2. Dışlanma Kriterleri	24
5.5. Veri Toplama Araçları.....	25
5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi	25
5.5.2. Kognitif değerlendirme testleri	25
5.5.2.1. Nöropsikolojik test bataryası.....	25
5.5.2.1.1. Kişisel aktüel bilgiler ve oryantasyon	27
5.5.2.1.2. Sözel bellek süreçleri testi	27
5.5.2.1.3. Wechsler bellek ölçeği görsel üretim alt testi	28
5.5.2.1.4. Wechsler bellek ölçeği mantıksal bellek alt testi	28
5.5.2.1.5. Sayı menzili testi	28
5.5.2.1.6. Saat çizme testi	29
5.5.2.1.7. Sözel kategorik akıcılık testi	29
5.5.2.1.8. Stroop testi.....	30
5.5.2.1.9. Soyut düşünme ve benzerlikler	30
5.5.2.1.10. Benton çizgi yönü belirleme testi	31
5.5.2.1.11. Benton yüz tanıma testi	31
5.5.2.1.12. Boston adlandırma testi	31
5.5.2.1.13. Mini mental durum testi	32
5.5.2.1.14. Yesavage geriatrik depresyon skalası.....	32
5.5.2.1.15. Klinik demans derecelendirme ölçeği	33
5.5.2.1.16. Frontal davranış envanteri	33
5.5.2.1.17. Nöropsikiyatrik envanter	34
5.5.3. Kognitif olmayan değerlendirme testleri	35
5.5.3.1. Alzheimer Hastalığı'nda Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	35
5.6. TMS Protokolü	35
5.7. İstatistiksel Analiz	36
6. BULGULAR	37
6.1. Demografik Veri Bulguları	37
6.2. Nöropsikolojik Test Bataryası Bulguları.....	39
6.2.1. Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen puan ortalamalarının grup içi karşılaştırması.....	39
6.2.2. Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen değerlendirme verilerinin gruplar arası karşılaştırılması	42

7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ	52
9. KAYNAKLAR	54
10. EKLER.....	62
11. ETİK KURUL ONAYI.....	101
12. ÖZGEÇMİŞ	104



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AH: Alzheimer Hastalığı

ApoE: Apolipoprotein E

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

BÇYT: Benton Çizgi Yönü Testi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DTTG: Difüzyon tensör traktografi görüntülemesi

EEG: Elektro-ensefalografi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu

FDE: Frontal Davranış Envanteri

FTD: Frontotemporal Demans

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

LCD: Lewy Cisimciği Demans

LTD: Uzun vadeli depresyon

LTP: Uzun vadeli potansiyasyon

HBB: Hafif bilişsel bozukluk

MEP: Motor uyarılmış potansiyel

MMDT: Mini Mental Durum Testi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

M1: Motor korteks

NFY: Nörofibriler yumak

NINCDS-ADRDA: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

NMDA: N-metil-D-aspartat

NPE: Nöropsikiyatrik Envanter

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

QoL – AD: Alzheimer Hastalığı'nda Yaşam Kalitesi Ölçeği

rTMS: Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

TMS: Transkranyal Manyetik Stimülasyon

WBÖ: Wechsler Bellek Ölçeği

18 FDG-PET: 18- floro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 6.1 Tedavi başlangıcı (Z0) ve tedavi sonrasında (Z1) kontrol ve rTMS gruplarının ilaç kullanım oranları..... 39



TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.1 AH DSM-IV-TR Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 4.2 NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri	14
Tablo 4.3 Alzheimer Hastalığı Klinik Evreleri	17
Tablo 4.4 rTMS uygulamalarının terapötik etkileri	22
Tablo 6.1 Kontrol ve rTMS gruplarının demografik veri, mini mental durum testi skoru ve klinik demans derecelendirme ölçeği skoru bulguları.....	38
Tablo 6.2 Nöropsikolojik test bataryasının kontrol grubundaki tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları.....	40
Tablo 6.3. Nöropsikolojik test bataryasının rTMS grubundaki tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları.....	41
Tablo 6.4 Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen değerlendirme fark verilerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları.....	43

1. ÖZET

ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA TEKRARLI TRANSKRANYAL MANYETİK STİMÜLASYON UYGULAMASININ UZUN DÖNEMDE KLİNİĞE ETKİSİ

Alzheimer Hastalığı (AH) bilişsel işlevlerin performans düşüşü ile karakterize yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'li hastalar için tedavinin omurgasını farmakolojik yaklaşımlar oluştursa da bu tedavilere yan etkilerin eşlik etmesi ve cevapların sınırlı olması nedeniyle alternatif tedaviler de acil gelişim gerektirmektedir. Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) plastisiteyi arttıran ve kognitif yıkımı yavaşlatan AH için desteklenen noninvazif alternatif tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda standart farmakolojik tedaviye devam eden Alzheimer hastalarında rTMS uygulamasının tedavi sonrası uzun dönemde prognoz üzerindeki değişikliklerin yalnızca farmakolojik tedavi alan Alzheimer hastaları ile kıyaslayarak araştırılması amaçlandı. 60 yaş üzerindeki AH tanılı 14 birey çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar 2 gruba ayrıldı. rTMS grubuna (n=8) takip sürecinin başında (ort 29.63 ay) önce farmakolojik tedaviye ilaveten sadece 10 günlük 1 kür rTMS tedavisi almış bireyler dahil edildi. Kontrol grubu (n=6) yalnızca farmakolojik tedavi alan bireylerin takibinden (ort. 25.83 ay) oluşturuldu. Her iki grubun katılımcıları tedavi öncesi ve sonrasında davranışsal ve nöropsikiyatrik durum, kognisyon, demans düzeyi, yaşam kalitesi ve depresyon açısından değerlendirildi. Her iki grupta da genel olarak tüm bilişsel işlevlerde kayıplar izlenirken, rTMS grubunda Görsel anlık bellek ve Mini Mental Durum Testinde (MMDT), pür farmakolojik tedavi grubunda ise Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık bellek ve MMDT' de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde fark bulundu ($p<0.05$). Ancak her iki grubun yaklaşık iki yıllık takibin başı ve sonunda yapılan nöropsikometrik değerlendirmenin fark skorlarının karşılaştırılması gruplar arasında anlamlı bir farklılık ortaya koymadı ($p>0.05$). Bulgularımız, 10 günlük tek kür rTMS uygulamasının bilişsel işlevler üzerinde uzun dönemde pür farmakolojik tedaviden ayrılabilecek bir farklılık oluşturmadığını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı, Demans, Kognitif Fonksiyon, Transkranyal Manyetik Stimülasyon, Uzun Dönem Etki

2. ABSTRACT

THE LONG TERM EFFECT OF RECURRENT TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON CLINIC OF ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer' s disease (AD) is a slowly progressive neurodegenerative disease characterized by decrease in cognitive performance. Although pharmacological approaches constitute the backbone of treatment for AD patients, alternative therapies require immediate development because of the side effects and limited responses. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is one of the supported noninvasive alternative treatment modalities for AD, which increases plasticity and slows cognitive destruction. Investigate the the long- term effects of rTMS on AD patients was our aim in this study. Fourteen patients with AD over 60 years of age were included. The participants were divided into two groups. In the rTMS group (n=8), individuals who had received only 10-day cure of rTMS in addition to pharmacological treatment at the beginning of the follow-up period (29.63 months) were included. The control group (n=6) consisted of follow-up (25.83 months) of individuals receiving only pharmacological treatment. Participants of both groups were evaluated before and after treatment in terms of behavioral and neuropsychiatric status, cognition, dementia level, quality of life and depression. While in both groups overall cognitive dysfunctions were observed, there was a statistically significant deterioration in the rTMS group in visual immediate memory and MMDT, and in pure pharmacological treatment group in SBST immediate memory and MMDT ($p<0.05$). However, the comparison of the difference scores of the neuropsychometric evaluation at the beginning and end of the two-year follow-up of both groups did not reveal a significant difference between the groups ($p>0.05$). Our results showed that 10-day single cure rTMS did not make any difference on cognitive functions that could be differentiated from pure pharmacological treatment in the long term.

Key words: Alzheimer' s disease, dementia, cognitive function, Transcranial Magnetic Stimulation, long-term effect

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH) çeşitli bilişsel fonksiyonlarda aşamalı bir gerileme ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Etkilenen işlevlerin başında bellek gelmektedir ancak yürütücü işlevler, dikkat, görsel- uzamsal yetenekler, dil gibi farklı alanlarda da etkilenim görülmektedir. AH, 21. yüzyılın en büyük sağlık problemi olarak işaret edilen demansın çoğunluğunu oluşturmaktadır (1). 2010 yılında dünya genelinde 35.6 milyon Alzheimer hastası bulunmaktayken bu sayının 2030'da 65.7 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Zaman ilerledikçe AH' de ortaya çıkan yıkımın da ilerlemesine rağmen, henüz etkili tedavi yöntemleri belirlenememiştir. Halen, kolinesteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat reseptörü kısmi antagonisti, memantin AH' li hastalar için ana farmakolojik tedavileri oluşturmaktadır ancak bu tedavilere yan etkilerin eşlik etmesi ve cevapların sınırlı olması, alternatif tedavilerde acil gelişimi gerekli kılmaktadır (3, 4). Son dönemlerdeki çalışmalar Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) tedavisinin plastisite üzerinde arttırıcı ve kognitif yıkım üzerinde yavaşlatıcı etki gösterdiğini vurgulamaktadır. AH için önerilen invaziv olmayan alternatif bir tedavi yöntemi olarak işaret edilmektedir (4, 5).

TMS insan beynini uyarmayı amaçlayan invaziv olmayan, ağrısız bir yöntemdir. Nöronal polarizasyon ve aktivitede değişiklikler hızla değişen bir manyetik alanın zayıf elektrik akımlarının indüksiyonu sonucu oluşmaktadır. Düzenli aralıklarla tekrarlayan, aynı yoğunluktaki TMS darbe dizilerinin uygulanması tekrarlayan TMS (rTMS) olarak ifade edilir. Yeni bilgilerin öğrenilmesi ve değişen taleplere uyum ve değişim için gerekli olan nöron ağlarının esnekliğine uzun vadeli potansiyasyon (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) süreçleri direkt katkı sağlamaktadırlar. TMS darbeleri bu süreçleri taklit ederek uyarımın dakikalar ile saatlerden daha uzun sürmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıklar için rTMS olası bir tedavi aracı olarak görülmektedir (6, 7). Yüksek frekanslı rTMS' nin birbirinden farklı kognitif işlevler üzerinde fasilitatör etkilerini belgeleyen çokça çalışma mevcuttur ve rTMS çeşitli kognitif bozuklukların

tedavisinde kullanılabilmektedir (8-11). AH' de görülen bellek bozukluğunun dinamik ve olağan durum ağlarıyla olan bağlantısı, Dorsolateral Prefrontal Korteks' teki (DLPFC) işlevsel bozulmayla ilişkili olması nedeniyle bu alan terapötik müdahalelerin ortak hedefi haline almıştır (12).

Cotelli ve ark. (13) tamamı kolinesteraz inhibitörleri alan hafif ve orta evre AH' li bireylerde rTMS' nin etkinliğini (20 Hz rTMS' ye ilave olarak sham rTMS sol veya sağ DLPFC üzerine) araştırmaları sonucunda eylem adlandırmada önemli bir gelişme kaydedildiğini bildirmişlerdir. Cotelli ve ark. (14) yaptıkları sonraki çalışmalarına 24 Alzheimer hastasını dahil etmiş ve eylem adlandırmaya ilaveten nesne isimlendirmede de iyileşme görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır. Yine Cotelli ve ark. 2- 4 haftalık zaman diliminde sol DLPFC' e 2000 atım ile her gün 20 Hz rTMS uygulanan başka bir çalışmada, orta evredeki AH tanılı bireylerin dilin anlaşılmasında 8 hafta kadar uzun süreli bir gelişme gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (15). Ahmed ve ark. (16) bilateral DLPFC' e uygulanan 5 günlük yüksek frekanslı rTMS' nin, AH tanılı hastalarda Mini Mental Durum Testi (MMDT) puanındaki iyileşmenin 3 ay boyunca korunduğunu göstermiştir.

Günümüzde AH tedavisi için alternatif seçenekler büyük ölçüde önem arz etmesine rağmen, literatürde rTMS tedavisi sonrasında uzun dönemdeki takibini bildiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ancak Burger ve ark. (17) rTMS tedavisi alan Tinnitus hastalarının tedavi öncesi, 90 gün sonrası ve 4 yıl sonrasında yaptıkları değerlendirmelerde, tedavi sonrasında elde edilen kazanımların 4 yıl sonra da korunduğunu bildirmişlerdir. Mayer ve ark. (18) 2012 yılında yayınladıkları çalışmada, rTMS tedavisi alan 8 depresyon hastasının tedavi sonrasında görülen iyileşmelerinin 3 yıl sonra halen korunduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ve nöroplastisite üzerinde bildirilen etkileri nedeniyle rTMS' nin hastalık süreçleri üzerinde akut etkilerinin yanı sıra uzun dönemli etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; standart ilaç tedavisine devam eden ve ilaç tedavisine ilave olarak sadece ilk değerlendirme periodunda bir kür 10 günlük rTMS uygulaması yapılmış olan iki grup Alzheimer hastalarında yaklaşık 2 yıllık bir süreç sonunda rTMS'nin klinik değerlendirmede kognitif ve davranışsal durum, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirerek, tedavi sonrası uzun dönemde ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması yolu ile rTMS' nin olası uzun süreli etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Demans

Fizyolojik etkinlikte ilerleyici düşüşün görüldüğü yaşlanma süreci, olağan morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Beyindeki konstrüksiyonel ve işlevsel değişimlerle birlikte, bilişsel işlevlerde azalma diğer yaşlanma belirtilerine eklenmektedir (19). Yaş ilerledikçe bellek fonksiyonlarında meydana gelen gerileme beklenen bir haldir. Bu süreçte yanıt vermede yavaşlama, karmaşık reaksiyon zamanında uzama, kapasite ve yaratıcılıkla alakalı işlevlerde azalmanın da dahil olduğu diğer kognitif işlevlerde bir azalma meydana gelmektedir (20).

Latince “zihin” anlamına gelen “mens” kelimesinden türeyen “demens (demans)” kelimesi, ilk kez milattan sonra (M.S.) 1. yüzyılda Celsus tarafından kullanılmıştır. Sözcük anlamı ile “zihnin yitilmesi”, başka bir deyişle zihinsel yeteneklerde bir bozulmaya işaret etmektedir (21).

Demans, bellek, yönelim, dil, aritmetik beceriler, görsel- uzamsal işlevler gibi birden çok bilişsel işlevde premorbid düzeye göre ilerleyici bir düşüşü yansıtmakla birlikte, motor ve/ veya davranış bozuklukları ile karakterize ve günlük yaşam etkinliklerinde düşüşe neden olan klinik bir sendromdur (22, 23).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’ nın beşinci baskısında (DSM-V) nörobilişsel bozukluklar için yeni bir çerçeve oluşturularak bozukluklar minor ve majör nörobilişsel bozukluklar olarak gruplanmıştır (24, 25). Bireyin DSM-V’ in majör nörobilişsel bozukluk kriterlerini karşılması için belirgin bir bilişsel kayıp göstermesi ve bu kaybın kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığına engel olması (örneğin ilaçlarının düzenlenmesi gibi karmaşık aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyması) gerekmektedir (25).

2013 yılında yapılan bir gözden geçirme ve meta analiz çalışmasına göre 2010 yılında dünya çapında büyük bir bölümünü 60 yaş ve üzeri bireylerin oluşturduğu 35.6 milyon insanın demans hastası olduğu bildirilmiştir. Bu rakamın her 20 yılda iki kat artacağı ve böylece 2050 yılında demanslı hastaların sayısının 115.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Aynı çalışmada gelişmekte olan ülkelerde demansın daha hızlı bir artış gösterdiği ve buna göre 2050 yılında demanslı kişilerin %71' inin gelişmekte olan ülkelerde olmasının beklendiği bildirilmiştir (2).

4.2. Alzheimer Hastalığı

4.2.1. Tanım

Demansın en sık görülen türü olan Alzheimer Hastalığı (AH) sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli bir tempoya sahiptir. Geri dönüşüz ve ilerleyici nöronal dejenerasyonun yol açtığı klinikle, hastanın ve hasta yakınlarının uyumu ve idame edilmesi oldukça güçtür. Dejeneratif süreç, limbik sistem etkilenimine bağlı yakın bellek bozukluğu eksenli olmakla birlikte, neokortikal tutulumun da eklenmesiyle diğer kognitif işlevlerde de bozulmalar görülmektedir. Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ise normal yaşlanma ve muhtemel AH arasında bir geçiş evreyi tarif etmektedir (5). HBB' de kişide ılımlı bilişsel kayba dair kanıt olmakla birlikte bu kayıp kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını engellememektedir. Kişi kompleks aktivitelerini kendisi yerine getirmekle birlikte bu aktiviteler esnasında daha fazla zihinsel çabaya gereksinim duyulmaktadır (25).

4.2.2. Tarihçe

AH ilk kez, bir psikiyatrist ve nöropatolog olan Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) tarafından 1906' da tanımlanmıştır. 1901 yılında 51 yaşındaki ilk AH olgusunu değerlendirirken hastanın kocası ile ilgili aşırı kıskançlık hezeyanlar, bellek başta olmak üzere yüksek beyin fonksiyonlarında bozukluk saptamıştır. Dr. Alzheimer hastanın bulgu ve belirtilerini yorumlayamazken hastalığa ilişkin

ulaşabildiği literatür yetersiz kalmıştır. Otopsi ile hastanın korteksinin ince oluşunu ve daha önce görmüş olduğu yaşlı bireylerdeki senil plaklara ek olarak nörofibriler yumakların varlığını tespit ederek, Dr. Alzheimer bu bulguyu daha önce tanımlanmamış bir hastalığın işareti olarak değerlendirmiştir. Böylece AH' yi tarif eden ilk kişi olmuştur. Dr. Kraepelin, 1910' da yayınladığı “Klinik Psikiyatri” adlı kitabında ilk kez “Alzheimer Hastalığı” terimini kullanmıştır (26-28).

4.2.3. Alzheimer Hastalığı 'nda Epidemiyoloji

Beklenen insan yaşam süresinin uzaması ile birlikte geriatrik nüfusta rastlanan kronik hastalıklarda da artış gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 2015 yılı raporunda, dünya çapında 65 yaşın üzerindeki birey sayısının 2000 yılında 420 milyon olduğu ancak bu sayının 2030 yılına kadar takribi 1 milyara yükseleceği tahmini yer almaktadır (29).

AH' nin insidans ve prevalansı yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. Dünya genelinde 25 milyonun üzerinde insanı etkileyen AH' nin sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş altında ortalama 200.000, 65 yaş üstünde ise 5 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (30-32). Cinsiyete göre prevalans oranları 65 yaşında, erkeklerde %0.6, kadınlarda %0.8 iken, 85 yaşta sırasıyla %11 ve %14, 90 yaşta %21 ve %25, 95 yaşta %36 ve %41'e ulaşmaktadır. Bu değerler için hastaların %40-60' ı orta ve ağır evrede buldukları belirtilmektedir (23). 2050 yılı itibariyle prevalansın 4 katına çıkacağı, her 85 kişiden birinin AH' den etkileneceği; bunların yaklaşık %43'ünün bakımevi düzeyinde ileri bakım ihtiyacı olacağı öngörülmektedir. Müdahaleler ile hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi 1 yıl kadar geciktirilebilme durumunda ise 2050 yılında 9.2 milyon daha az vaka olacağı tahmin edilmektedir (30). AH' de insidans 65- 69 yaş aralığındaki hastalar arasında takriben % 0.4 iken, 90 yaş dolaylarında % 10 düzeyine yükselebilmektedir (29).

4.2.4. Alzheimer Hastalığı 'nda Nöropatoloji ve Patogenez

Postmortem yapılan çalışmaların ışığında belirlenen bir takım morfolojik anomalilerin varlığı AH' nin karakteristik bulguları olarak düşünülmektedir. Spesifik amiloid depolanması ve nörofibriler yumaklar (NFY) majör patolojik değişikliklerdir. Nörofibriler yumak, çiftli heliksel filament proteini yapısından oluşmaktadır. Mikrotübül bağlayıcı bir protein olan “tau” bu filamentin temel yapısını teşkil etmektedir. Diğer 2 majör değişiklik "nörofibriler iplikçikler” ve “distrofik nöritler” olarak adlandırılan nöronal yapıların distorsiyonu ve serebral korteksteki sinaptik ve nöronal kayıplardır (33).

Amiloid plaklar A β peptidin amiloid filament ya da nonfilamentöz formundan oluşan ekstrasellüler proteinöz depozitlerdir. Bu yapılar çeşitli seviyelerde dejenerasyon gösteren distrofik nöritleri içermektedirler. Amiloid plaklar içerdikleri dejenere distrofik nöritler ile birlikte plak adını almaktadırlar. AH' li hastalarda plaklar neokorteks ve hipokampusu da kapsayan geniş alanlarda yayılım göstermektedir (34). Alzheimer hastalarında yapılan patoloji çalışmalarında amiloid plaklar vazgeçilmez patolojik bulgulardır. Bununla birlikte A β peptid birikiminin hastalığın patogenezini başlattığı düşünülmektedir ancak A β birikimi ile nöronal atrofi ve bilişsel bozukluk arasında zayıf bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (35-37).

NFY gelişiminde erken dönemlerde nöron içerisinde tau bulunmaktadır. NFY AH' de karakteristik bir bulgu olmakla beraber spesifik değildir (38). Tau proteinin (τ) hiperfosforile formları AH' de NFY' nin oluşumuna potansiyel bir katkı maddesi olarak önerilmiştir (39-41). τ primer olarak aksonal aktivitede bulunan, mikrotübülleri stabilize eden ve subsellüler bileşenlerin aksonal transportunda görev alan bir proteindir. Bu mikrotübül ilişkili proteinin anormal fosforilasyonu, NFY' nin temelini oluşturan PHF olarak adlandırılan moleküler protein yapılarının oluşmasına yol açmaktadır (42). AH hastalarında, tau proteinlerinde bazı amino asitlerin hiperfosforilasyonu, proteinlerin mikrotübüllerden ayrışmasına, taşıma yapısını bozmasına ve nöronların starvasyonuna ve nihayetinde hücre ölümüne neden olur.

Hiperfosforile edilmiş tau böylelikle hücre içi nörofibriler değişikliklerde ve AH ve ilgili tauopatilerin patogeneğinde kayda değer bir role sahiptir (40, 41).

Sinaptik kayıp, AH' deki bilişsel defisitlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hastalığın erken döneminde başlayan sinaptik fonksiyon bozukluğu, sinaps kaybının morfolojik yansıması olduğu düşünülmektedir (40, 42-45). Erken dönemde yapılan beyin dokusunun post-mortem yapısal çalışmaları, AH hastalarında yaşla eşleştirilmiş kontrol beyin dokularına göre, hipokampus ve kortekste daha az sayıda dendritik dal ve azalmış sinaps yoğunluğu göstermiştir. Artmış dendritik dal kaybı ile kötüleşen mental durum arasında doğrudan bir korelasyon bulunmuştur (46, 47).

4.2.5. Alzheimer Hastalığı 'nın Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Yapılan çalışmalarda, genetik anormalliklerin AH' ye neden olduğu durumlar dışında, AH' nin tek bir sebepten kaynaklanmaktansa bir çok faktörün neticesi olarak geliştiği vurgulanmaktadır (48).

Aile öyküsü, yaş ve apolipoprotein E (ApoE) ϵ 4 allelinin varlığı hastalığın kesin risk faktörleridir. APOE ϵ 4 alleli aynı zamanda düşük bilişsel performans HBB ile de ilişkilendirilmektedir (49, 50). Diğer olası risk faktörler kadın cinsiyet, Down Sendromu, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, sigara tüketimi, kafa travması, fiziksel ve mental inaktivite, depresyondur. Düşük eğitim seviyesi, sosyal katılım eksikliği ve zayıf sosyal ağ gibi psikososyal faktörler de AH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (1, 41, 49, 50).

AH riskini azaltan koruyucu faktörler olarak akdeniz diyeti, fiziksel aktivite ve entellektüel aktiviteler işaret edilmektedir (49).

4.2.6. Alzheimer Hastalığı 'nda Klinik

Sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen AH' nin başlangıcı için nadiren daha erken başlayan olgular bildirilse de genellikle 40 yaşından sonradır. Zihinsel bozulma yavaş ilerlediğinden, hastalık, kayda değer bir işlevsel kayıp olmadan önce hasta, yakınları ve sağlık personeli tarafından fark edilmeyebilir. Bunda hastalığın bazı belirtilerinin normal yaşlanma sürecine dahil olduğu yanılgısının da payı olduğu düşünülmektedir (51).

Yaşlanma sürecinde yaşa bağlı normal kognitif azalmada özellikle 70' li yaşlardan sonra epizodik bellek performansında düşüş görülmektedir. Özellikle Alzheimer hastalarında bu kognitif bozulma belirgindir (52). Epizodik bellek yeri belli olan belirli olayları ve kişisel olarak yaşanmış zamanı içeren kognitif bir süreçtir. Semantik bellek uzun süreli ansiklopedik bilginin tanınması ve hatırlanmasıdır. Semantik bellek nesnelere tanıma, kayıtlı sözcüğün anlamını anlama ve kazanılmış bilgiyi sözcükleştirmeyi içermektedir. Semantik bellek performansı ipucu verildiğinde düzeltilmektedir. Normal yaşlanma sürecinde sözel akıcılık, isimlendirme ve kelime bulmada azalma gibi lisan alanı, görsel-mekansal yetenekler ve yürütücü işlevlerde bozukluk (ör: tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama) gibi diğer bilişsel işlevlerde de performans düşüşleri görülebilmektedir. Örtülü bellek ve okuma yeteneği korunmuştur. Sekonder bellek bozukluğu ve dildeki akıcılığın bozulmasına yüksek eğitim düzeyli bireylerde direnç görülmekte ancak eğitim düzeyinin görsel-mekansal yetenekler ve dikkat üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Amnezi, afazi, apraksi ve agnozi klinik belirtilerin başında gelmektedir (52).

AH bilişsel işlevler ve işlevsellikteki bozulmanın şiddetine göre çeşitli evrelere ayrılmaktadır. Klinik olarak normal yaşlanma ile demans arasında bir geçiş süreci olarak değerlendirilebilecek HBB, bilişsel işlevlerde ılımlı bir bozukluktur ve kişi günlük yaşam aktivitelerini daha fazla efor sarf ederek gerçekleştirebilmektedir (48).

AH ile ilişkili mortalite oranı yılda 10.6/100000 civarında olduğu kabul edilmektedir. Ortalama yaşam beklentisi 3 ile 9 yıl arasında değişkenlik göstermektedir (51).

4.2.6.1. Belirtiler

Genellikle kısa süreli hafızanın bozulması ilk klinik özelliktir. Hastalık ilerledikçe, diğer bilişsel işlevler de bozulur. Başta amnezik tipte bir bellek bozukluğu olmak üzere, dilin bozulması, görsel uzaysal becerilerde eksiklikler, afazi, apraksi, agnozi, oryantasyon bozukluğu, yargılama ve yürütücü işlevlerde gerileme ilerleyici olarak görülen bilişsel belirtilerdir. AH tanılı bireylerde bilişsel bulguların yanı sıra apati, ajitasyon, anksiyete, depresyon ve psikoz gibi davranışsal ve psikiyatrik bulgular görülmektedir. Alzheimer hastaları hobilere ve sosyal aktivitelere karşı ilgisizliği içeren kişilik ve davranış değişiklikleri de gösterebilmektedir (52, 53).

4.2.7. Alzheimer Hastalığı 'nda Tanı

Ancak hastadan alınan beyin dokusunun incelenmesi ile patoloji kesinleştirilebilmektedir. Bununla birlikte aşağıda belirtilen yöntemler ile % 85- 90 kadar yüksek oranda doğrulukla klinik tanı konulabilmektedir:

- Hasta ve yakınlarından alınan detaylı bir anamnez
- Nörolojik muayene
- Nöropsikolojik değerlendirme
- Fizik muayene
- Radyolojik değerlendirme
- Laboratuvar testler
- Elektropsikolojik testler
- Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemeleri
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET)
- Elektro-ensefalografi (EEG)
- Beyin görüntüleme yöntemleri (52, 54).

Radyolojik tanı yöntemleriyle tanı konulurken beynin ağırlığı 900- 1200 gr arasında tespit edilebilmekte ve serebral giruslarda düzleşme ve sulkusların genişlemesi gözlenmektedir. Parietal, frontal ve temporal lobda (özellikle hipokampus) etkilenme gözlenirken oksipital lob ve motor korteks etkilenmemektedir (34).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan perfüzyon incelemelerinde temporal, parietal ve posterior singulat alanlarda serebral kan akımında azalma görülebilir ancak bu bulgular AH' ye spesifik değildir. 18- floro deoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi (18 FDG-PET) incelemesi parietotemporal assosiasyon alanlarında ve posterior singulat alanda hipometabolizmayı gösterir. BOS A β 42 düzeyi, amiloid PET görüntülemeleri, BOS tau düzeyleri gibi yeni biyobelirteçler de araştırılmaktadır ancak henüz klinik kullanıma girmemiştir (49, 55, 56). Difüzyon tensör traktografi görüntülemesi (DTTG), AH ve HBB' li bireylerin bazı beyin bölgelerinde, demans olmayan bireylere kıyasla, beyaz madde bütünlüğündeki azalmaları tespit etmeyi sağlamaktadır. Bu değişikliklerin hastalık sürecinin başlarında gerçekleştiği düşünülmektedir (49). Beyin dokusuna biyopsi veya otopsi yapılmadan teşhis etme zorunluluğu, tanıyı zorlaştıran bir faktördür. Bu sebeple geliştirilmiş olan tanı kriterleri mevcuttur. (25).

Zaman ve mekan oryantasyonu AH' nin erken dönemlerinde yıkılmaktadır. Diğer demans türlerinde bu beceriler nispeten iyi korunmuştur. Klasik olarak demansın tanısında bellek yıkımı bulunması gereken bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Epizodik bellek AH' nin erken döneminde bozuluyor iken, semantik bellekte yıkım AH dışındaki bazı demanslarda başlangıçtan itibaren barizdir. Yürütücü işlevlerin bozulması özellikle frontotemporal demansta (FTD) ve subkortikalfrontal demanslarda görülmektedir. Alzheimer hastalığında kognitif defisitler ön sıradayken, disinhibisyon ve kişisel bakımda aksaklık FTD' nin temel özellikleridir. Lewy Cisimciği Demans' ta (LCD) ise hezeyanlar ve görsel hallüsinasyonlar erken görülen semptomlardır (52).

4.2.8. Alzheimer Hastalığı 'nda Tanı Kriterleri

Alzheimer tipi demansın klinik tanısı için Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-IV (DSM-IV-TR) (Tablo 4.1) (57) kullanılmaktadır. AH' nin klinik tanısı için Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları ve İnme Enstitüsü Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association: NINCDS-ADRDA) tarafından 1984 yılında yayımlanan Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4.2) (54). NINCDS-ADRDA kriterlerine göre AH' nin kesin teşhisi için histopatolojik inceleme gerekse de klinik olarak AH veya olası AH tanısı konulması belli bir spesifikite ve duyarlılıkta AH için öngörü sağlamaktadır.

Tablo 4.1 AH DSM-IV-TR Tanı Kriterleri (60)

A. Ağır ya da hafif NBB için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

B. $1 \geq$ bilişsel alanda (ağır ise en az 2 alanda), sinsi başlayan, yavaş ilerleyen bozulma vardır.

C. Olası ya da olabilir AH için tanı ölçütleri:

Ağır NBB için en az biri varsa olası AH, yoksa olabilir AH:

1. Aile öyküsü ya da genetik ölçümlerden AH için etiyolojik bir genetik mutasyon kanıtı (APO, AP ya da PS).
2. Her 3 kriter de vardır:
 - a. Bellek, öğrenme ve başka en az bir bilişsel alanda gerilemenin açık kanıtı
 - b. Bilişte süreğen ilerleyici gerileme
 - c. Diğer etiyolojik nedenler dışlanmıştır

Hafif NBB için;

1. Aile öyküsü ya da genetik ölçümlerden AH için etiyolojik bir genetik mutasyon kanıtı varsa olası AH,
2. Aile öyküsü ya da genetik ölçümlerden AH için etiyolojik bir genetik mutasyon kanıtı yoksa ve her 3 kriter de varsa olabilir AH:
 - a. Bellek ve öğrenmede gerileme
 - b. Bilişte süreğen ilerleyici gerileme
 - c. Diğer etiyolojik nedenler dışlanmıştır
 - d. Bu bozukluk SVO, diğer bir nörodejeneratif hastalık ya da diğer bir ruhsal, sinirsel, genel bir hastalık ile daha iyi açıklanamaz

Tablo 4.2 NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri (54)

I- Olası Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri:

- Klinik muayene ve Mini Mental Test, Blessed Demans Skalası veya benzer muayenelerle belgelenmiş, doğrulama nöropsikolojik testler ile sağlanmış demans tablosu
- Bilişsel işlevlerde birden fazla alanda defisit
- Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde kötüleşmenin ilerleyici olması

- Bilinç bozukluğunun olmaması
- Başlangıcın 40-90 yaşlarında sıklıkla 65 yaşın üzerinde olması, bellek ve diğer bilişsel fonksiyonlarda progresif bozulmaya yol açabilecek sistemik bir hastalığın ya da bir beyin hastalığının olmaması

II- Olası Alzheimer Hastalığı tanısı aşağıdaki bulgularla desteklenir:

- Dil (afazi), motor işlevler (apraksi), algı (agnozi) gibi spesifik bilişsel işlevlerde ilerleyici kötüleşme
- Davranış paterninde değişimler ve günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik
- Özellikle nöropatolojik olarak doğrulanmış benzer aile öyküsü
- Laboratuvar sonuçları:
 - * Standart yöntemle normal LP değerleri
 - * EEG' de patern normal veya artmış yavaş dalga aktivitesi gibi spesifik olmayan değişikliklerin varlığı
 - * BT' de serebral atrofi görülmesi ve art arda yapılan çekimlerde progresyonun saptanması

III- Alzheimer Hastalığı dışı demans nedenleri dışlandığında "olası Alzheimer Hastalığı" tanısı ile uyumlu diğer klinik görünüm:

- Hastalığın progresyonunda platolu bir seyir
- Depresyon, insomnia, inkontinans, sanrılar, varsanılar, yanılsamalar, katastrofik duygu patlamaları, cinsel bozukluklar, kilo kaybı gibi eşlik eden semptomlar
- Bazı hastalarda özellikle ileri hastalık döneminde görülen artmış kas tonusu, miyoklonus veya yürüyüş bozuklukları gibi motor işaretlerden oluşan diğer nörolojik anormallikler
- Epileptik nöbetler (ileri hastalık döneminde)
- Yaşa göre normal BT

IV- Olası Alzheimer Hastalığı tanısından uzaklaştıran veya şüpheli kılan tablolar:

- Başlangıcın ani olması
- Hastalığın erken dönemlerinde hemiparezi, duyu kusuru, görme alanı defekti ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulgular
- Başlangıçta veya hastalığın çok erken döneminde meydana gelen epileptik nöbetler veya yürüyüş bozuklukları

V- Mümkün Alzheimer Hastalığı'nın klinik tanısı:

- Demans sendromu temelinde demansı açıklayacak yeterlilikte diğer nörolojik, psikiyatrik veya sistemik bozuklukların yokluğunda ve başlangıçta, prezentasyonda ya da klinik gidişte değişiklikler olduğunda
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi değerlendirilmeyen sekonder bir sistemik ya da nörolojik hastalığın varlığında
- Özellikle araştırma çalışmalarında kullanılmak üzere tek bir alanda kademeli ilerleyen şiddetli ve diğer sebebi belirlenebilen nedenlere bağlanamayan bilişsel eksiklik

VI- Kesin Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri:

- Olası AH' nin klinik tanı kriterleri
- Biyopsi veya otopside histopatolojik kanıt varlığı

VII- Araştırma amacı ile hastalık özel görünümü olan alt tiplere ayrılabilir:

Ailesel oluş, 65 yaştan önce başlangıç, trizomi 21' in varlığı, Parkinson Hastalığı gibi diğer durumlarla beraberlik

4.2.9. Alzheimer Hastalığı 'nda Değerlendirme

AH' de teşhis ve tedavi sürecini tespit etmek amacıyla nöropsikolojik testler anahtar role sahiptir. Diyagnoz nörolojik testler, anamnez, laboratuvar testleri, beyin

görüntüleri ve nöropsikolojik değerlendirmelerin birleşimi neticesinde koyulmaktadır. Nöropsikolojik değerlendirme kognitif ve davranışsal kayıpların etki ve derecesini belirlemek için önemlidir. Buna ilaveten psikososyal uyum, beyinde lezyon veya işlev bozukluğuna bağlı oluşumların ayırımı için de kullanılmaktadır (58). Bilişsel bozulmalarda erken dönemde ortaya çıkan belirtiler önem arz etmektedir. Bellekte bozulma şikayeti bildiren Alzheimer hastalarında hastalık evresinin belirlenmesi büyük öneme sahiptir ve hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Hastalığın değerlendirilmesi ve evrelendirilmesi amacını taşıyan pek çok ölçek beyindeki hasar ve kognitif işlevlerdeki değişimlerin bağlantısına belirli bir duyarlılığa sahiptir. Bu araçlar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve prognozun izlenmesinde kullanılmaktadır (59).

4.2.10. Alzheimer Hastalığı 'nın Evrelendirilmesi ve Doğal Seyri

Patoloji göz önünde bulundurulduğu takdirde farklı evrelemeler mevcuttur ancak klinikte pratik olarak AH hafif, orta ve ileri evre olmak üzere 3 döneme ayrılmaktadır (52). AH' nin öncüsü olarak da nitelendirilen HBB sıklıkla ilk bilişsel değişimler ortaya çıktıktan bir kaç yıl sonra teşhis edilmektedir (60). Yavaş progresyon gösteren bilişsel işlevlerdeki global yıkım ortalama 5,5 yıl sonra ivme kazanmaktadır. Bu hızlanmanın yaklaşık 2 ardından genelde hastalara demans tanısı koyulmaktadır (60). Bilişsel işlevlerdeki düşüş bireylerin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlıklarını kısıtlayan önemli bir etkidir ve hastalık başlangıcında günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmelerinde yüksek skor alan hastalarda bilişteki kötüleşmenin daha yavaş ilerlediği bildirilmiştir (61). Hastalığın ilk evresi hafif AH olarak nitelendirilmekte ve kısa süreli bellekte etkilenimle birlikte uzun süreli belleğin korunmuş olması tipik özelliği olarak yorumlanmaktadır. Hafif evrede yönelim bozulmaya başlamıştır ancak kişiler tanınmaktadır. Soyut düşüncenin bozulması gibi yürütücü işlev bozuklukları da bu evrede görülmektedir. Hafif evre AH hastalarının Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorları 20-25 arasında bulunmaktadır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genelde normaldir. İkinci evre orta evre AH' dir ve bu evrede bellek bozuklukları belirginleşmiştir. Dil kusurları hafif evreye göre şiddetlenirken

davranışsal sorunlar da ortaya çıkmaya başlamaktadır. MMDT skoru 12-20 puan arasında seyrederken düşüş göstermektedir. Ayrıca hastalar günlük yaşam aktivitelerini sürdürürken bağımsızlıklarını yitirmeye başlamışlardır. Beyin görüntüleme yöntemleri bu evrede hafif atrofi gösterebilmektedir. Üçüncü evre olan ileri derece AH' de aile yakınları dahi tanınmamakta olup, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık artmıştır. Lisan ileri derecede bozulmuştur ve iletişim ancak kısa cümleler veya kelimeler ile kurulmaktadır. Motor hareketlerde azalma görülürken ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu evrede MMDT skoru 12 puanın altında izlenmektedir ve beyindeki atrofi BBT veya MRG' de belirgindir. AH' nin hastalık evreleri ve özellikleri (Tablo 4.3) üzerinden açıklanmaktadır (52).

Tablo 4.3 Alzheimer Hastalığı Klinik Evreleri (52)

Hafif Alzheimer Hastalığı (süre: 2-4 yıl)

Kısa süreli bellekte bozukluk görülür. Uzak bellek genellikle korunmuştur.
Daha önce bildiklerinin isimlerini unutma
Zamansal ve mekansal yönde bozulma, ancak kişileri tanıma korunur
Bilinen nesnelerin (çatak , kalem gibi) isimlerinin unutulması
Lisan becerilerinin bozulması
Daha önceden bilinen yerleri bulamama
Soyut düşüncede bozukluk
Çevreye karşı ilgide kayıp, sosyal ve mesleki aktivitelerden uzaklaşma
Hava şartlarına uygun biçimde giyinememe
Nesneleri yanlış yere koyma
Mini Mental Durum Testi skoru: 20-25 puan
BBT veya MRG çoğunlukla normaldir

Orta Derecede Alzheimer Hastalığı (süre: 2-5 yıl)

Bellekte bozulma belirgindir
Halüsinasyonlar ve hezeyanlar görülür.
Dil kusurları (afazi), muhakeme, mekansal yönelim, yürütücü işlevlerde gerileme şiddetlenir.
Sıklıkla günlük aktiviteler (yemek yeme, banyo yapma, giyinme vs.) için yardıma gereksinim duyma
İnkontinans
Mini Mental Durum Testi skoru: 12-20 puan
Bir aşağı bir yukarı dolaşma
Davranışsal sorunlar (çabuk irrite olma, tartışma)
Uyku-uyanıklık döngüsünde bozukluk, akşam üstleri bilişsel ve davranışsal belirtilerde kötüleşme (gün batımı sendromu)
Sağlıklı eşe veya bakıcıya bağımlılıkta artış
BBT veya MRG normal veya hafif atrofi görülür

İleri Derece Alzheimer Hastalığı (süre: 2-4 yıl)

Aile üyelerini duygusal olarak tanıyabilir, fakat kişiliğinin belirlenmesi ve adlarının söylenmesi mümkün değildir.
Sürekli bakım için bir kuruma yerleştirilmesi gerekir.
İnkontinans artar
Hareket yeteneğinde azalma
Hezeyanlar, hallüsinasyonlar
Miyoklonus, rijidite, dişli çark, bradimimi ve dengesizlik gibi ekstrapiramidal belirtiler.
Günlük yaşam aktiviteleri için tamamen yardım gereksinimi

4.2.11. Alzheimer Hastalığı ' nda Tedavi

4.2.11.1. Farmakolojik Tedavi ve Hastalığın Seyrine Etkisi

Alzheimer Hastalığı' nı modifiye eden onaylanmış bir ilacın bulunmaması sebebiyle hastalığın klinik seyrini yavaşlatmak, nörobilişsel ve fiziksel gerileme belirtilerini azaltmak amacıyla semptomatik farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. AH' nin farmakolojik tedavisi için kolinerjik rezervin desteklenmesine yönelik asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü antagonisti memantin onaylanmış farmakolojik ajanlardır. AChEI, asetilkolin esteraz enziminin inhibisyonu yoluyla kolinerjik nörotransmisyonu arttırarak asetilkolinin parçalanmasını azaltmaktadır. Yaygın olarak Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) onaylı dört kolinesteraz inhibitörü kullanılmaktadır: takrin, donepezil, galantamin ve rivastigmin (32). AChEI kullanan bireylerde bilişteki kötüleşmenin yavaşladığı ve bilişsel profili değerlendiren MMDT skorlarında 2 yılda yalnızca 2- 4 puanlık bir düşüşe rastlandığı bildirilmiştir (61). Kolinerjik nöronların tutulumu hastalığın erken döneminde ortaya çıkması sebebiyle erken evre AH hastaları asetilkolinesteraz inhibitörlerinden faydalanmaktadırlar. Memantin etki ettiği glutamaterjik sistemde görülen hasar hastalığın ileri döneminde oluşmaktadır. Memantin korteks ve hipokampusta nöronlar üzerindeki koruyucu etkisinin NMDA reseptörünü bloke ederek glutamati azaltmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Deneysel kanıtlar, memantin tedavisinin AH' nin hayvan modellerinde mekansal öğrenmeyi geliştirdiğini, nöronları A β kaynaklı toksisiteden koruduğunu, apoptozu azalttığını, serbest radikallerin aracılık ettiği hasarı ve restore edilmiş sinaptik dejenerasyonu ortaya koyduğunu göstermektedir (32). AChEI ile birlikte memantin kullanan AH tanılı bireylerin MMDT skorlarında ise 6 puanlık bir düşüş bildirilmiştir (62).

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA) ve Alzheimer Birliği tarafından amiloid, tau ve nörodejenerasyon biyobelirteçlerine dayanan yeni bir araştırma çerçevesi tanıtılmıştır. Bu çerçevede AH' de biyobelirteçlerin yalnızca doğru tanı için değil, aynı zamanda istenen hareket mekanizmasının tespitinde gerekli olan biyolojik evreleme açısından önemi vurgulanmaktadır. 2003'ten beri onaylanmış yeni bir ilacın bulunmamasıyla birlikte çok sayıda faz 1, 2 ve 3 araştırmaları bulunmaktadır. Bu çalışmaların içerdiği ajanların %14' ü bilişsel gelişmeyi hedeflerken %11' i nöropsikiyatrik ve davranışsal belirtileri tedavi etmeyi, %73' ü hastalık modifikasyonunu amaçlamaktadır. Araştırmaların çoğunu temsil eden hastalığı modifiye edici ajanların ana hedeflerinde amiloid ve tau vardır ve ilaç-plasebo farkını istatistiksel olarak anlamlı gösteren tamamlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (63).

4.2.11.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Tedavisi ve Hastalığın Seyrine Etkisi

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) insan beynini uyarmayı amaçlayan invaziv olmayan, ağrısız bir yöntemdir. Serebral kortekste küçük ve kalıcı olmayan elektriksel akımın oluşturulması hedefini taşımaktadır. Elektrik akımı uyarıcı bir bobinin oluşturduğu güçlü bir manyetik alan tarafından üretilmektedir. Klinikte ilk kullanımı 1987 yılında Barker ve ark. tarafından tanıtılmıştır (64). TMS' nin çalışma mekanizmasını Faraday' ın indüksiyon prensibi açıklamaktadır. TMS' nin temelini çift taraflı indüksiyon kuralı oluşturmaktadır. Nöronal polarizasyon ve aktivitede değişiklikler hızla değişen bir manyetik alanın zayıf elektrik akımlarının indüksiyonu sonucu oluşmaktadır. Manyetik alan vuruşları TMS içinde bulunan kapasitörler tarafından üretilmektedir. Üretilen elektrik kapasitörler tarafından bobine hızlıca boşaltılmaktadır. Bobin, kafa derisine yakın konumlandırılarak manyetik alanın beyne penetrasyonu sağlanır. Böylece serebral korteksin belirli alanları içerisinde elektrik alan nöronlarda bir depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşturulur (65). Primer motor kortekse (M1) stimülasyon uygulandığında, kortikospinal traktı aktive eder ve hedef kaslarda motor uyarılmış potansiyel (MEP) oluşturmaktadır. Kortikospinal nöronların aktivasyonuna ek olarak, TMS ayrıca M1' deki intrakortikal inhibitör ve uyarıcı nöral devreleri aktive etmektedir (5)(65). Pratik

olarak uyarıcı bobin, saçlı deriye çok yakın bir mesafede sabitlenerek spesifik bir alana odaklanma sağlanır. Manyetik alan hedef dokuda lokal olarak elektrik akımı meydana getirir. Elektromıknatıs (coil) kafaya sabitlenmeden evvel hasta bir sandalyeye oturtulur. Hasta ve cihaz hazır olduğunda 5 cm mesafeden 1,5 cm²' lik bir alana manyetik alan uygulanırken altta kalan elektriksel alanda yüksek fokal depolarizasyona yol açılır. Bu depolarizasyon sinaptik yolla bağlantılı bölgelere yayılır (65). Tekrarlayan TMS (rTMS), düzenli olarak tekrarlayan, aynı yoğunluktaki TMS darbe dizilerinin uygulanmasını ifade eder. Yeni bilgilerin öğrenilmesi ve değişen taleplere uyum ve değişim için gerekli olan nöron ağlarının esnekliğine uzun vadeli potansiyasyon (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) süreçleri direkt katkı sağlamaktadırlar (5, 66).

Çok sayıda in vitro ve in vivo deneysel model, rTMS'nin uzun vadeli potansiyasyonu (LTP) arttırdığını belgelemiştir. Nöral plastisitedeki bu gelişmeler, uzaysal kognisyonun hipokampal bağımlı ölçümlerinde performans artışı ile birlikte gözlenmektedir. rTMS'yi takiben LTP'deki artış ve uzaysal bilişteki iyileşme, azaltılmış amiloid- β yükü ile birlikte gözlenmektedir. Patolojideki bu azalmayı açıklayan bildirilmiş mekanizmalar arasında 1) amiloid öncü proteininin (APP) azaltılması ve 2) Homer 1a iskele proteininin artan ekspresyonu yoluyla büyük iletkenlikli kalsiyum ile aktifleştirilmiş potasyum kanalının kolaylaştırılması yer alır. rTMS ile indüklenen çok sayıda etki bu gelişmiş sinaptik fonksiyona aracılık etmektedir. TMS' nin nöroprotektif etkisi moleküler, genetik, hücresel ve biyokimyasal yollar içerir. Kortikal nöronların sinaptik plastisitesi ve nörogenez gibi bir çok işlevle ilişkilendirilen beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve glial türevli nörotrofik faktör (GDNF) ekspresyonu TMS sonrası artış göstermektedir. Bu nörotrofik faktörlere ek olarak, rTMS'nin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin ve sinaptik plastisiteyi kolaylaştıran diğer proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı belgelenmiştir. Buna bağlı olarak, rTMS'nin, dentat girustaki hipokampal nörogenezi arttırdığı bildirilmektedir. Yukarıda listelenen nörotrofik mediatörlere ek olarak, rTMS, kolesistokininin (CCK) ekspresyonunun artmasıyla da nörogenezi destekleyebilmektedir (67). Plagman ve ark. yayınladıkları bir insan çalışmasında, beyin omurilik sıvısındaki CCK konsantrasyonu, AH patolojisi ile ilişkili ana

anatomik bölgelerde hem bilişsel durum hem de gri madde hacmiyle ilişkilendirilmiş yeni bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (68). RTMS' nin ayrıca nörodejenerasyon ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerine de etkisi bulunmaktadır (67). TMS, mitokondriyal hücre metabolizmasında, proteinli antioksidan sistemler yoluyla enerji üretimini ve oksidatif dengeyi iyileştirmekte ve antioksidan etkisi ile nöroproteksiyonu indüklemektedir. Başta dopamin, serotonin ve GABA/ glutamat olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin MSS' nin farklı noktalarına akış değişikliklerine TMS stimülasyonu ile yol açılabilmektedir (69).

TMS darbeleri LTP ve LTD süreçlerini taklit ederek uyarımın dakikalar ila saatlerden daha uzun sürmesini sağlamaktadır. Genel olarak, düşük frekanslarda (~ 1 Hz) tekrarlayan stimülasyon, uyarılan korteks alanında geçici bir eksitabilite baskılanmasına, yüksek frekanslı stimülasyon (> 5 Hz) ise kortikal uyarılabilirliğin artmasına neden olur (6, 7). Tekrarlanan rTMS uygulamaları haftalar ila aylarca sürebilen daha uzun vadeli etkiler üretebilmesi sebebiyle nörodejeneratif hastalıklarda rTMS bir tedavi aracı olarak önerilmektedir. AH' nin yanı sıra Amyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı ve Huntington Hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda rTMS uygulamaları ile semptomlar üzerinde olumlu etkilerin görüldüğü çalışmalar (Tablo 4.4) rTMS uygulamasını nörodejeneratif hastalıklarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşündürmektedir (5).

AH' de görülen bellek bozukluğunun dinamik ve olağan durum ağlarıyla olan bağlantısı, Dorsolateral Prefrontal Korteks' teki (DLPFC) işlevsel bozulmayla ilişkili olması nedeniyle bu alan terapötik müdahalelerin ortak hedefi haline almıştır (12). AH' li hastalarda rTMS'nin DLPFC uyarımıyla çeşitli kognitif işlevler için yarar sağladığını gösteren muhtelif çalışmalar bulunmaktadır (10). rTMS tedavisinde frekans seçimi ve uyarılan hedef alan önemli parametreler olarak gösterilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar DLPFC alanı hedefleyen yüksek frekanslı rTMS uygulamalarının AH' li bireylerde bilişsel işlevleri ve davranışsal semptomları geliştirebileceğini vurgulamaktadır (9, 10). TMS' nin biyokimyasal ve hücresele etkilerine dayanarak, Huntington Hastalığı, Multipl Skleroz, Parkinson Hastalığı veya AH gibi bir çok nörodejeneratif hastalıkta ortaya çıkan belirtilerin ve motor,

duyusal ve bilişsel semptomların tedavisinde olası bir terapötik araç olarak ortaya çıkmaktadır (69).

Tablo 4.4 rTMS uygulamalarının terapötik etkileri (5)

	Protokol	Hedef	Olası yararlı etkiler
Parkinson Hastalığı	Fasilitatör	M1, PMd, SMA	Motor semptomları, duygudurumu iyileştirici
	İnhibitör	M1, serebellum	Levodopa kaynaklı diskinezi geliştirici
Alzheimer Hastalığı	Fasilitatör	DLPFC	Bellek, kognisyon geliştirici
Amyotrofik Lateral Skleroz	İnhibitör	M1	Motor semptomları iyileştirici
Huntington Hastalığı	İnhibitör	SMA, M1	Kore'yi iyileştirici
DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, M1 primer motor korteks, PMd dorsal premotor korteks, SMA suplemer motor alan			

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Amaç

Çalışmamızda; standart ilaç tedavisine devam eden ve ilaç tedavisine ilave olarak sadece ilk değerlendirme periodunda bir kür 10 günlük rTMS uygulaması yapılmış olan iki grup Alzheimer hastalarında yaklaşık 2 yıllık bir süreç sonunda rTMS' nin klinik değerlendirmede kognitif ve davranışsal durum, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirerek, tedavi sonrası uzun dönemde ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması yolu ile rTMS'nin olası uzun süreli etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çalışmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Polikliniği' nde gerçekleştirildi. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.02.2019 tarihinde 10840098-604.01.01-E.8225 sayı no ile Etik Kurul Onayı alındı.

5.3. Çalışmanın Süresi

Bu çalışma Şubat 2019 - Kasım 2019 tarihleri arasında yapıldı.

5.4. Çalışmanın Katılımcıları

Çalışmamıza dahil edilen katılımcılar; İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Polikliniği' ne başvuran uzun dönem önce değerlendirilmiş ve tedavileri başlatılmış, 60 yaş üzerindeki, çalışmaya katılmayı kabul edip gönüllü olur formunu imzalayan, AH tanılı 14 bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen bireyler kontrol ve rTMS grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna yalnızca farmakolojik tedavi alan 6 AH tanılı birey dahil edildi. rTMS grubuna ise uzun dönem önce standart farmakolojik tedaviye ilaveten rTMS tedavisi almış olan 8 Alzheimer hastası dahil edildi.

5.4.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 60 yaş ve üzerinde olmak
- NINCDS–ADRDA tanı kriterlerine uygun olarak klinik Alzheimer Hastalığı tanısı almış olmak
- Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği skorunun 1 olması
- Bilişsel fonksiyonlarını etkileyen başka bir hastalığa sahip olmamak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

5.4.2. Dışlanma Kriterleri

- Çalışma için onam vermemek
- Öz geçmişinde alkol/madde bağımlılığı ve kafa travması öyküsü olması
- Daha önce AH semptom kontrolüne yönelik rTMS ve standart farmakolojik tedavi dışında bir tedavi görmüş olmak

5.5. Veri Toplama Araçları

5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega hastaneler kompleksi Nöroloji Polikliniği epikriz raporları ve hasta ve yakınlarından alınan detaylı anamnez ile demografik veriler kayıt altına alındı. Bu kapsamda tedavi başlangıcında ve uzun dönem sonra değerlendirme esnasında kullanılan ilaçlar ilk ve ikinci değerlendirme hattımıza paralel olarak kaydedildi.

5.5.2. Kognitif değerlendirme testleri

5.5.2.1. Nöropsikolojik test bataryası

- Kişisel ve Güncel Bilgiler
 - o Kişisel Aktüel Bilgiler (EK- 2)
 - o Oryantasyon (EK- 2)
- El Dominansı
 - o Edinburgh El Tercihi Testi (EK- 2)
- Bellek
 - o Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (EK- 3)
 - o Wechsler Bellek Ölçeği Görsel Üretim alt testi (EK- 2)
 - o Wechsler Bellek Ölçeği Mantıksal Bellek alt testi (EK- 2)
- Dikkat
 - o Sayı Menzili (EK- 2)
 - İleri Sayı Menzili

- Geri Sayı Menzili

• Yürütücü İşlevler

o Saat Çizme Testi (EK- 2)

o Sözel Akıcılık (EK- 2)

- Semantik Akıcılık için Hayvan Listesi Testi

- Fonemik Akıcılık için KAS Testi

- Alternan Akıcılık için Meyve-İsim Akıcılığı Testi

o Stroop (EK- 4)

o Soyut Düşünme (Atasözleri) (EK- 2)

o Benzerlikler (EK- 2)

• Görsel Mekansal İşlevler

o Benton Çizgi Yönü Testi (BÇYT) (EK- 5)

o Benton Yüz Tanıma Testi (EK- 6)

o Şekil Kopyalama (EK- 2)

• Dil

o Boston Adlandırma Testi (EK- 2)

• Mental Durum

o Mini Mental Durum Testi (MMDT) (EK- 7)

• Duygu Durumu

o Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) (EK- 8)

• Demans Düzeyi

o Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) (EK- 9)

• Davranışsal Durum

- o Frontal Davranış Envanteri (FDE) (EK- 10)
- o Nöropsikometrik Envanter (NPE) (EK- 11)

5.5.2.1.1. Kişisel aktüel bilgiler ve oryantasyon

Birey hakkında bilgi edinmeyi ve bireyin zamansal ve mekansal yönelimini saptamayı sağlayan 12 sorudan oluşmaktadır. Bunun için birey hakkında doğum tarihi, yaş gibi genel bilgiler ve cumhurbaşkanının adı gibi güncel bilgiler ile ilgili 6 madde ve gün, ay, yıl, bulunduğu kat gibi yönelim ile ilgili 6 madde kullanılmaktadır (70).

5.5.2.1.2. Sözel bellek süreçleri testi

Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öget Öktem Tanör tarafından yapılmıştır ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) olarak adlandırılmaktadır (71). SBST, 15 sözcükten oluşan bir listenin öğrenilmesini esas almaktadır. Testin ilk aşamasında liste uygulayıcı tarafından yüksek sesle bir saniyede bir sözcüğün okunması hızıyla, toplam on defa okunmaktadır. Her denemenin ardından listedeki sözcüklerden akılda kalanların aktarılması istenmektedir. Kelime listesi her denemede aynı sıra ile okunsa da bireyin hatırlanan kelimeleri aktarımı esnasında sıraya dikkat edilmemektedir. Yaklaşık olarak 30 dakikanın ardından ikinci aşama uygulanmakta ve kelime listesi tekrar okunmadan hatırlayabildiği sözcükleri iletmesi talep edilmektedir. Hatırlanamayan sözcükler var ise yanlış kelimeler de içeren bir tanıma listesinden ilk listedeki kelimelerin tanınması beklenmektedir. İlk aşama anlık öğrenme, toplam öğrenme, en yüksek öğrenme, perseverasyonlar, yanlış öğrenme gibi çeşitli parametreler ile değerlendirilmektedir. İkinci aşamada, geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma gibi beceriler değerlendirilmektedir.

5.5.2.1.3. Wechsler bellek ölçeği görsel üretim alt testi

2 aşamadan oluşan testte görsel motor yetenekler, görsel algı, görsel öğrenme, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe transfer ve uzun süreli bellek deposunun korunmasını ölçmeyi amaçlayan bir testtir. Test esnasında bireye uygulayıcı tarafından üç kart gösterilmektedir. Kartlardan ilk ikisi birer geometrik desen, üçüncüsü iki geometrik desen içermektedir. Her bir kart için 10 saniyelik zaman dilimleri belirlenmiştir. Anlık belleği değerlendiren ilk aşamada gösterilen şeklin zihinde tutulması ve hatırlanan şeklin kağıda çizilmesi beklenmektedir. Uzun süreli belleği değerlendiren ikinci aşamaya yaklaşık 30 dakikalık bir sürenin ardından geçilir ve bu aşamada akılda kalan şekilleri tekrar kağıda çizmesi istenmektedir (72).

5.5.2.1.4. Wechsler bellek ölçeği mantıksal bellek alt testi

Anlık hatırlama ve uzun süreli bellek olmak üzere iki aşamadan oluşan testte bireye uygulayıcı tarafından iki adet hikaye birer kez okunmaktadır. İlk aşamada hikayelerin okunmasının hemen ardından akılda kalanların aktarılması istenmektedir. Yaklaşık 30 dakikalık bir zaman diliminin ardından uzun süreli belleği değerlendiren ikinci aşamada hikayeler tekrar okunmadan hatırlanan unsurların aktarılması istenmektedir. Hikayeler 24' er unsur içermektedir. Test sonunda ulaşılan toplam puan hatırlanan unsurların ortalamasından elde edilmektedir ve hatırlanan her unsur için 1 puan verilmektedir (72).

5.5.2.1.5. Sayı menzili testi

Global dikkatin değerlendirmesini amaçlayan Sayı menzili testi, Wechsler Bağımsızlık Ölçeği' nin alt testlerindedir. Test ileri ve geri sayı menzili olmak üzere iki alt basamaktan oluşur. İleri sayı menzili 2-8 basamaklı rastgele dizilmiş sayı dizilerinden oluşur. Geri sayı menzili ise 2-7 basamaklı rastgele dizilmiş sayı dizilerinden oluşmaktadır. Her basamakta 2 sayı serisi bulunur. Sayılar hastaya

uygulayıcı tarafından saniyede birer sayı hız ile okunur. Serinin okunması tamamlanınca ilk basamağa ait sayıların aynı sıra ile tekrar edilmesi, ikinci basamak için ise okunan sayıların tersten tekrar edilmesi istenir. Test esnasında arka arkaya 2 defa hata yapılması sonlandırma kriteridir (70). Bu testte değerlendirilen temel parametreler işitsel dikkat ve anlık bellek kapasitesidir. İleri sayı menzili testinde sürdürülen dikkat, geri sayı menzili testinde çalışma belleği ve sürdürülen dikkate bağlı olarak dürtü yönlendirme yetisi değerlendirilir (73). AH tanılı bireylerde özellikle testin ikinci basamağında bozulmalar dikkat çekmektedir (74).

5.5.2.1.6. Saat çizme testi

Saat çizme testi temel olarak yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bunun için kavrama (işitsel), yeniden yapılandırma, motor planlama ve yönetim, görsel-uzamsal beceriler, sayısal bilgi, görsel bellek, soyut düşünme, konsantrasyonu değerlendirmektedir (75). Testin tamamlanma süresinin kısa olması, uygulama ve puanlamanın kolaylığı, tanıya ilişkin yüksek duyarlılığa sahip olması nedenlerden dolayı sıklıkla tercih edilen bir testtir.

5.5.2.1.7. Sözel kategorik akıcılık testi

Semantik ve fonemik akıcılık olmak üzere iki alt değerlendirme ölçütüne sahip olan sözel akıcılık testinin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1994 yılında yapılmıştır (68). Semantik akıcılık testinde hastadan belirli bir kategori (hayvan isimleri) altında kelime üretmesi istenirken, fonemik akıcılık testinde ise belirli bir harf (K/A/S) ile başlayan ve özel isim olmayan kelimeler üretmesi talep edilmektedir. Her bir kategori/ harf için birer dakika süre verilmektedir (76). Sözel akıcılık testleri dikkat, semantik bellek, sözcük bilgisi ve dağarcığı, yürütücü işlevler, çalışma belleği, uzun süreli sözel bellek, bilgi işleme hızı ve alakasız kelimeleri inhibe etme gibi bilişsel işlevleri değerlendirmektedir (77).

5.5.2.1.8. Stroop testi

J.R. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan testin (64) Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Sirel Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır (78). Stroop Testi frontal loba ait birden fazla fonksiyonu değerlendiren karmaşık bir testtir. Testte mental esneklik, dikkat edilmesi ve edilmemesi gereken uyarıların eşzamanlı algılama yetisi, yanıltıcı uyarıların karşısında bilgiyi işleme hızı, çeldirici uyarılara karşı algıyı yönlendirebilme yeteneği değerlendirilmektedir (79). Test randomize dizilmiş kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutu ve mürekkep rengi birbirinden farklı olan 60 adet randomize dizilmiş “kırmızı”, “yeşil” ve “mavi” sözcüklerinden oluşmaktadır. Stroop Testi üç görev içermektedir. İlk görevde bireyden kutu içerisindeki renkleri adlandırması istenmektedir. İlk görevde başarılı olması durumunda ikinci görevde mürekkep rengi birbirinden farklı olan kelimeleri okuması istenmektedir. Üçüncü görevde ise kelimeleri okumayıp, kelimelerin basım renklerini söylemesi istenmektedir. İkinci ve üçüncü görevi tamamlama süreleri kaydedilmektedir. Üçüncü ve ikinci görev arasındaki süre farkı, üçüncü görev esnasında yapılan yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı hesaplanmaktadır. Süre farkı erken dönem Alzheimer olgularında tanıya yardımcı olabilmektedir (80).

5.5.2.1.9. Soyut düşünme ve benzerlikler

Soyut düşünme ve akıl yürütme ve becerilerini değerlendiren. Atasözünü yorumlama ve benzerlikler testlerinde hastanın eğitim durumu etkileyici role sahiptir. Benzerlikler testinde hastaya “Batı - Kuzey”, gibi soyut benzerliklere sahip kelime çiftleri okunarak her bir çift için aralarındaki benzerlik sorulmaktadır. Somut bir benzerliğin söylenmesi soyutlama becerisinde kayıpları işaret etmektedir. Sonraki evrelerdeki hastalar hiç bir benzerlik bulamamakta veya iki kelime arasındaki farkı açıklama eğilimindedirler. Atasözünü yorumlama soyutlamanın değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Değerlendirme atasözünün somut yani kelime anlamıyla mı yoksa soyut anlamıyla mı yorumlandığına bakılarak yapılmaktadır (74).

5.5.2.1.10. Benton çizgi yönü belirleme testi

1978’de Benton, Varney ve Hamsher tarafından geliştirilmiş olan Çizgi Yönü Belirleme Testinin (ÇYBT) Türkiye’deki standardizasyonu Sibel Karakaş ve ark. tarafından yapılmıştır. Çizgi Yönünü Belirleme Testinde hastaya belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilmekte ve bu çizgileri referans alması istenmektedir. Hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi talep edilmektedir. Cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler 1er puan ile skorlanmaktadır, tek bir çizginin doğru cevaplanması puanlandırılmamaktadır. Teste bölümünden önce 5 alıştırma maddesinden oluşan deneme uygulaması yapılmaktadır. 30 maddeden oluşan test bölümünde ise her bir madde için birer puan olmak üzere en fazla 30 puan alınabilmektedir. Test bölümündeki çizgiler kısaltılarak algının zorlaştırılması sağlanmıştır (81).

5.5.2.1.11. Benton yüz tanıma testi

Kompleks kortikal işlevlerden olan yüz tanıma becerisini değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Testte uygulayıcı, hastaya gösterdiği bir fotoğraftaki kişiyi altı farklı fotoğraf arasından aynı olan ile eşleştirmesini talep etmektedir. Ardından başka bir kişinin fotoğrafı gösterilerek aynı kişiye ait farklı açılardan çekilmiş üç fotoğrafı altı fotoğraf arasından eşleştirmesi istenmektedir. Doğru eşleştirilen her bir fotoğraf için 1 puan verilmektedir. Kısa form ile elde edilen toplam puana hastanın yaş ve eğitim düzeyine göre ayarlanan ek puanın ilavesiyle uzun form puanı oluşturulmaktadır (82).

5.5.2.1.12. Boston adlandırma testi

Boston Adlandırma Testi lisan fonksiyonundan olan adlandırmayı değerlendirmektedir (83). Testte hastaya gösterilen 31 adet resmin adlandırılması

istenmektedir. Değerlendirmede dikkat edilen kategoriler kendiliğinden adlandırdı, semantik ipucu ile adlandırdı, fonemik ipucu ile adlandırdı, hiç adlandıramadı, sadece işlevini söyledi ve parafazi yaptı/ diğer bir kelime söyledi şeklindedir ve hastadan alınan yanıtın hangi kategoriye uygun olduğu not edilmektedir. Kendiliğinden adlandırılan her bir resim 1 puan ile skorlanmaktadır. Bunun dışındaki cevaplar için puan kaydedilmemektedir. Testte azami 31 puana ulaşılabilmektedir.

5.5.2.1.13. Mini mental durum testi

Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiş olan Mini Mental Durum Testi (MMDT) kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliğinin kantitatif bir ölçütü olarak yaygın kullanılan bir araçtır (84). MMDT'nin Türkçe standardizasyonu Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve arkadaşları) tarafından yapılmıştır (85). Okur-yazar olmayanlar için testin modifikasyonu mevcuttur ve aynı ekip tarafından önerilmiştir. 5 bölümden oluşan standardize MMDT' de en fazla 30 puan alınabilmektedir. Testin alt bölümleri ve puan dağılımları; 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevler şeklindedir (85).

5.5.2.1.14. Yesavage geriatrik depresyon skalası

Yesavage ve arkadaşları tarafından geriatrik bireylerin depresyona ilişkin duygu durumunun değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (86). Cevaplaması oldukça basit olan ("evet" veya "hayır" şeklinde) toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Yalnızca depresyonla uyumlu her cevap birer puan ile skorlanmaktadır. Depresyon ile uyumlu olmayan cevaplar 0 puan değerindedir. Sorular 10 negatif 20 pozitif madde olmak üzere toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Puan dağılımına göre 0-10 arası normal, 10-19 arası ılımlı depresyon, 19 ve üstü ağır depresyona işaret etmektedir (87).

5.5.2.1.15. Klinik demans derecelendirme ölçeği

Başta Alzheimer tipi demans olmak üzere, Demans hastalarında fonksiyonel yıkımı ölçmek ve demans evresini belirlemek amacıyla uygulanmaktadır. Demans için yaygın olarak kullanılan global derecelendirme ölçeklerindedir. 1982 yılında, Hughes ve ark. tarafından geliştirilen ölçeğin, günümüzde kullanılan puanlama sistemi 1993 yılında Morris ve ark. tarafından önerilmiştir. Bellek, yönelim, yargılama ve sorun çözme, ev dışı faaliyetler, ev ve hobiler, kişisel bakım olmak üzere toplam 6 bölümden oluşan ölçeğin her alt bölümü 0 – 0,5 – 1 – 2 – 3 puanlarından biriyle skorlanmaktadır. Tüm alt eksenler puanlandıktan sonra hastalığın evresine karar vermede bellek skoru önceliklidir. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenin puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Ancak 3 eksen puanı bellek puanının altında, 2 eksen puanı üzerinde ise hastalık evresi bellek puanı ile aynıdır. Bir diğer istisna ise bellek puanı 0,5 ise hastalık evresi 0 olamamaktadır. Evreleme: Evre 0: Normal yaşlılık, Evre 0,5: Hafif kognitif bozukluk, Evre 1: Erken evre demans, Evre 2: Orta evre demans, Evre 3: İleri evre demans olarak nitelendirilmektedir. Evre 0,5 klinik tanı olarak çoğunlukla HBB' yi işaret etmektedir (84, 85).

5.5.2.1.16. Frontal davranış envanteri

Demansa özgü davranış ve kişilik değişikliklerini nicel olarak belirleyip, Frontotemporal Demans (FTD) tanılı hastaları başta AH olmak üzere diğer demans türlerinden ayırımını güvenli kılan bir ölçektir. 1997 yılında Kertesz ve ekibi tarafından geliştirilmiştir (90). Davranış ve kişilik özelliklerini içeren toplam 24 madde hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Her bir maddenin puanlaması 0= yok, 1=hafif/ seyrek, 2= orta derecede, 3= ağır/ çoğu zaman şeklindedir ve testin azami skoru 72 puandır.

FDE, negatif davranış ve disinhibisyon olmak üzere iki alt başlık altında toplanmaktadır. Alt başlıkların skor toplamı FDE skorunu belirlemektedir.

a) İlk 10 madde (Apati, Aspontanite, Aldırışsızlık/ Emosyonel Küntlük, Esnek Olamama, Kişisel İhmal, Dezorganizasyon, Dikkatsizlik, İçgörü Kaybı, Logopeni) motivasyonel kayıpla ilgili olup puanların toplamı "negatif davranış" skorunu oluşturmaktadır.

b) Diğer 14 madde / Obsesyonlar, İrritabilite, Aşırı Şakacılık, Muhakeme Kusuru, İstifleme, Uygunsuzluk, Dürtüsellik, Huzursuzluk, Saldırganlık, Hiperoralite, Hiperseksüalite, Kullanma Davranışı, İnkontinans) disinhibisyon ve uygunsuz olmayan davranışlarla ilişkili olup puan toplamları "disinhibisyon" skorunu belirlemektedir.

Ölçeğin puanlanması; 0= yok, 1=hafif/ seyrek, 2= orta derecede, 3= ağır/ çoğu zaman şeklindedir. Toplam puan 0-72 arasında değişmektedir (91).

5.5.2.1.17. Nöropsikiyatrik envanter

Türkçe uyarlaması ve geçerlik güvenirlik çalışması 2005 yılında yapılmış olan Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) davranışsal sonlanımın değerlendirilmesinde kullanılan (92). bir ölçektir ve hasta yakını görüşmesi ile puanlanmaktadır. Hezeyanlar, halüsinasyonlar, ajitason/ agresyon, depresyon/ disfori, anksiyete, elasyon/ öfori, apati/ kayıtsızlık, disinhibisyon, irritabilite/ labilite, anormal motor davranış, uyku/ gece davranışları, iştah ve yeme değişimleri olmak üzere toplam 12 davranışsal alan ile ilgili semptomun olup olmadığını tarayan sorular hasta yakınına yönlendirilerek uygulanmaktadır. Sorgulanan alan ile ilgili semptom yoksa bir sonraki alana geçilmekte, varsa alanla ilgili daha spesifik sorular yöneltilmektedir. Semptomun sıklığına ve şiddetine ayrı puanlar verilmekte ve bu puanların çarpılması sonucunda ilgili alanın toplam puanı oluşmaktadır. Test en fazla 144 puan üzerinden skorlanmaktadır. Ayrıca semptom gösteren her alan için ilgili semptomun hasta yakını için meydana getirdiği sıkıntı 6 puan üzerinden (0= hiç -5=çok ağır) hesaplanarak testte ulaşılabilecek en yüksek sıkıntı skoru 60 puandır (93).

5.5.3. Kognitif olmayan değerlendirme testleri

- Yaşam Kalitesi
 - o Alzheimer Hastalığı' nda Yaşam Kalitesi Ölçeği (QoL – AD) (EK- 12)

5.5.3.1. Alzheimer Hastalığı' nda Yaşam Kalitesi Ölçeği

Kognitif bozukluğa sahip AH tanılı bireyler ve bakım verenlerin yaşam kalitesini değerlendirmeye odaklanan ölçek, 1999 yılında geliştirilmiştir. Geçerlik düzeyi yüksek olan ölçeğin kullanımı ve anlaşılması oldukça basit olması sebebiyle 5 dakika kadar kısa bir sürede uygulanabilmektedir. Ölçek, ekonomik durum, fiziksel durum, genel yaşam kalitesi, duygu durumu, aile üyeleriyle olan ilişkiler gibi içerdiği 13 maddenin her biri 1 (çok kötü), 4 (mükemmel) arasında değişen dört puan üzerinden skorlanmaktadır. Toplam puan 13 - 52 aralığında bir değere ulaşır. Hasta ve bakım verenin değerlendirmeleri ayrı olarak veya ikisi birlikte tek bir puan oluşturacak şekilde uygulanmaktadır. MMDT skoru 10 ve üzerinde olan hastalar soruları yanıtlayabilirken, MMDT skoru 10 ve daha az olan hastalarda sorular bakım verenler tarafından yanıtlanmaktadır. Bakım verenler hastanın yaşam kalitesini kendi görüşleri doğrultusunda değerlendirmektedir (94).

5.6. TMS Protokolü

Power Mag for CMS20 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 dorsolateral prefrontal korteks' e olmak üzere toplam 3000 atım rTMS tedavisi 2 hafta boyunca hafta içi her gün, günde 50 dakikalık seanslar şeklinde toplam 10 seanstan oluşan bir kür uygulandı.

Hedef alan bilateral DLPFC olduğundan elektro- ensefalografi 10-20 sistemine göre F3 ve F4 üzerinde bobin 45 derecelik açı ile kafatası üzerine tespit edildi. Uygulanan rTMS protokolünün etik açıdan ve güvenlik bakımından literatüre sadık olduğu denetlendi (14, 16).

5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “ Statistical Package for Social Science for Windows” (SPSS 22.0) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk Test ile bakıldı. Veriler normal dağılım göstermesine rağmen, birey sayısının 14 olması sebebiyle, nonparametrik testler uygulandı. Bağımlı değişkenlerin analizleri Wilcoxon işaretli sıralar testi ile gerçekleştirildi. Gruplar arası değişken farkı Mann Whitney U Test ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin fark analizi Ki- kare testi ile gerçekleştirildi. Değişkenlere uygulanan tüm testler için anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 14 Alzheimer Hastalığı tanılı birey dahil edildi.

6.1. Demografik Veri Bulguları

Alzheimer Hastalığı tanısı almış bireyler İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran bireyler arasından seçildi. Nörolog tarafından takip edilen farmakolojik tedavilerine ek olarak rTMS tedavisi alanlar (rTMS grubu) ve yalnızca farmakolojik tedavi görenler (kontrol grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Katılımcıların 10 ' u kadın, 4 ' ü erkektir. İki grup arasında yapılan ki kare (chi square) analizi sonucunda ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bağlamda gruplar arasında cinsiyet bakımından fark olmadığı saptanmıştır.

Olguların 13' ü sağ dominant iken 1' i her iki el dominansına sahipti. Ki kare testi ile yapılan analiz ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki grubun katılımcıları arasında el baskınlığı açısından fark görülmemiştir.

rTMS grubundaki bireylerin yaş ortalamaları Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Ortanca değerler rTMS grubu için 75.50 ± 3.87 , kontrol grubu için 83.00 ± 5.78 ' dir. İki grubun yaş karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark yoktur.

Gruplardaki bireylerin 4 ' ü okur yazar değilken, 2 ' si 3 yıl, 2' si 8 yıl, 3' ü 11-12 yıl arasında ve 3 ' ü 16 yıl ve üzeri eğitim almıştır. rTMS grubundaki bireylerin eğitim düzeylerinin ortancaları 8.00 ± 5.93 ' tir. Kontrol grubundaki bireylerin eğitim düzeylerinin ortancaları 7.00 ± 9.79 ' dur. Mann Whitney U test analizi sonucunda iki grubun olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

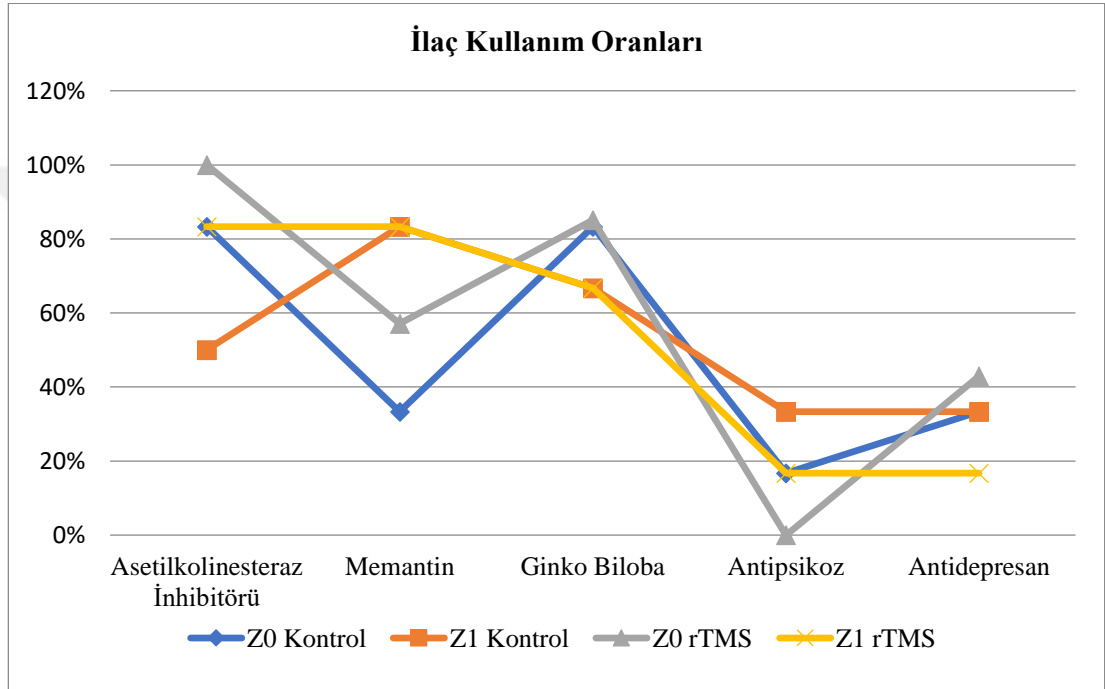
Tedavi öncesi ve uzun dönem sonrası olmak üzere 2 değerlendirme arasında geçen süre Mann Whitney U test analizi sonucunda ortanca değerler kontrol grubunda 25.83 ± 2.40 , rTMS grubunda 29.63 ± 12.20 bulunurken, 2 grubun farkı istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Kaydedilen demografik veriler Standardize Mini Mental Durum Testi ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği bulguları ile birlikte tablo 6.1' de gösterilmiştir.

Olguların tedavi başlangıcı (Z0) ve tedavi sonrasında (Z1) nörolog takibindeki ilaçlardan asetilkolinesteraz inhibitör kullanım oranı tedavi başlangıcında kontrol grubunda %83 iken rTMS grubunda %100 olarak kaydedilmiştir. Tedavi sonrası kullanım oranları kontrol ve rTMS grubunda sırasıyla %50, %83 olmuştur. Memantin kullanım oranı tedavi başlangıcında kontrol grubunda %33, rTMS grubunda %57 iken, tedavi sonrasında iki grubun memantin kullanım oranı %83' e yükselmiştir. Ginko Biloba tedavi başlangıcında kontrol grubunda %83, rTMS grubunda %85 kullanım oranına sahip olmuştur. Tedavi sonrasında her iki grubun oranı %67' ye düşmüştür. Antipsikotik ilaçların kullanım oranı kontrol grubunda %17' den %33' e, rTMS grubunda %0' dan %17' ye yükselmiştir. Antidepresan kullanımı tedavi başlangıcında kontrol grubunda %33, rTMS grubunda %43 oranındayken tedavi sonrasında kontrol grubunun oranı değişmemiştir ve rTMS grubu %17 düzeyinde bir orana düşmüştür. Tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası kontrol ve rTMS gruplarının ilaç kullanım oranları şekil 6.1' de sunulmuştur.

Tablo 6.15 Kontrol ve rTMS gruplarının demografik veri, mini mental durum testi skoru ve klinik demans derecelendirme ölçeği skoru bulguları

	Kontrol	rTMS	p değeri*
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Cinsiyet (K / E)	6 / 0	4 / 4	0.085
El Dominansı (R / L / A)	6 / 0 / 0	7 / 0 / 1	1.000
Yaş**	83.00 ± 5.78	75.50 ± 3.87	0.069
Eğitim**	7.00 ± 9.79	8.00 ± 5.93	0.844
Değerlendirmeler arasındaki süre farkı (ay)	25.83 ± 2.40	29.63 ± 12.20	0.151
MMDT skoru***	21.60 ± 3.21	16.25 ± 5.85	

CDR skoru***	1.00 ± 0.00	1.60 ± 0.55
K: Kadın, E: Erkek, Ort: Ortanca, Ss: Standart sapma, R: sağ, L: sol, A: ambidekströz, MMDT : Mini Mental Durum Testi, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, *p< 0.05, **Tedavi sonrası verileri, ***Tedavi başlangıcı verileri		



Şekil 6.1 Tedavi başlangıcı (Z0) ve tedavi sonrasında (Z1) kontrol ve rTMS gruplarının ilaç kullanım oranları

6.2. Nöropsikolojik Test Bataryası Bulguları

6.2.1. Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen puan ortalamalarının grup içi karşılaştırması

Nöropsikolojik test bataryasının kontrol grubundaki tedavi öncesi ve sonrası ortalama 25.83 ve SD ± 2.4 ay ara ile yapılan değerlendirme verileri karşılaştırma bulguları Tablo 6.2' de gösterilmiştir. Bu süre içerisinde neredeyse bütün bilişsel

işlevlere ait skorlarda düşüş ve davranışsal ölçeklerin skorlarında yükselme izlenirken grup içi karşılaştırmada sadece SBST Anlık Bellek ve MMDT parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde fark bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 6.2 Nöropsikolojik test bataryasının kontrol grubundaki tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Kişisel Aktüel Bilgiler	3.00 ± 1.27	2.83 ± 0.75	0.783
Oryantasyon	2.83 ± 1.33	1.17 ± 1.17	0.057
İleri Sayı Menzili	3.83 ± 1.84	4.33 ± 1.37	0.414
Geri Sayı Menzili	2.17 ± 1.47	2.50 ± 0.84	0.577
Stroop Süre Farkı	62.17 ± 50.42	104.00 ± 117.38	0.593
Stroop Yanlış	14.67 ± 17.97	19.67 ± 30.62	0.180
Stroop Spontan	3.00 ± 3.80	4.33 ± 0.58	1.000
Meyve İsim	5.50 ± 3.27	3.17 ± 1.17	0.078
Kategorik	13.33 ± 6.38	10.83 ± 3.87	0.345
Fonemik	17.00 ± 14.98	11.00 ± 9.21	0.068
Soyut Düşünme	2.33 ± 0.82	1.67 ± 0.82	0.334
Benzerlikler	6.00 ± 3.52	5.67 ± 3.33	0.527
Saat Çizimi	1.83 ± 1.72	1.83 ± 1.17	1.000
Görsel Bellek Anlık Hatırlama	3.67 ± 1.03	2.83 ± 2.48	0.498
Görsel Bellek USB	0.33 ± 0.52	0.83 ± 1.60	0.655
Görsel Bellek Tanıma	0.67 ± 0.82	1.00 ± 0.63	0.157
Mantıksal Bellek Anlık	9.33 ± 3.56	7.00 ± 7.85	0.462
Mantıksal Bellek USB	8.50 ± 6.86	7.00 ± 7.38	0.344
SBST Total	55.17 ± 22.78	40.17 ± 24.01	0.173
SBST Anlık Bellek	3.33 ± 1.21	2.00 ± 1.27	0.038*
SBST USB	2.17 ± 3.37	1.50 ± 3.21	1.000
SBST Tanıma	6.67 ± 4.41	4.17 ± 5.04	0.345
SBST Toplam Hatırlama	9.67 ± 3.93	6.67 ± 5.92	0.279
Boston Adlandırma Kendiliğinden	20.83 ± 5.78	18.50 ± 4.46	0.168
Boston Adlandırma Semantik	1.33 ± 1.86	1.50 ± 0.84	0.705
Boston Adlandırma Fonemik	2.50 ± 2.07	3.00 ± 2.90	0.854
Boston Adlandırma Hiç Adlandırılmayan	4.67 ± 4.59	4.83 ± 6.05	1.000
Boston Adlandırma Sadece İşlevini Söyledi	1.67 ± 1.21	3.17 ± 2.23	0.197
Şekil Kopyalama	3.00 ± 2.31	3.20 ± 2.49	0.317
Yüz Tanıma	38.67 ± 4.55	39.00 ± 6.99	0.684

Çizgi Yönü Belirleme	10.50 ± 14.85	5.83 ± 9.04	0.317
MMDT	21.60 ± 3.21	16.50 ± 3.89	0.042*
GDÖ	9.67 ± 8.02	8.00 ± 6.03	0.285
CDR	1.00 ± 0.00	1.83 ± 0.75	0.102
NPE Skor	6.20 ± 7.76	25.50 ± 5.65	0.068
NPE Sıkıntı	8.67 ± 10.26	19.67 ± 6.38	0.109
FDE	25.50 ± 11.71	28.00 ± 13.89	0.854
QoL of AD	35.00 ± 8.49	37.40 ± 6.39	0.068

Ort: ortalama, Ss: Standart sapma USB: Uzun Süreli Bellek, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, MMDT: Standardize Mini Mental Durum Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, NPE: Nöropsikiyatrik Envanter, FDE: Frontal Davranış Envanteri, QoL of AD: Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği *p< 0.05

Nöropsikolojik test bataryasının rTMS grubundaki tedavi öncesi ve sonrası ortalama 29.63 ve SD ± 12.2 ay ara ile yapılan değerlendirme verileri karşılaştırma bulguları Tablo 6.3' te gösterilmiştir. Bu süre içerisinde hemen bütün bilişsel işlevlere ait skorlarda düşüş ve davranışsal ölçeklerin skorlarında yükselme izlenirken grup içi karşılaştırmada sadece Görsel Bellek Anlık Hatırlama ve MMDT parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde fark bulundu. (p< 0.05).

Tablo 6.3.7 Nöropsikolojik test bataryasının rTMS grubundaki tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Kişisel Aktüel Bilgiler	2.88 ± 2.42	2.00 ± 2.33	0.336
Oryantasyon	2.38 ± 1.77	1.38 ± 2.00	0.102
İleri Sayı Menzili	3.88 ± 1.55	3.62 ± 1.92	1.000
Geri Sayı Menzili	2.13 ± 1.55	1.71 ± 1.70	0.257
Stroop Süre Farkı	66.17 ± 63.51	80.75 ± 54.58	0.593
Stroop Yanlış	31.80 ± 27.49	41.50 ± 67.95	0.180
Stroop Spontan	0.60 ± 1.34	5.00 ± 3.92	0.180
Meyve İsim	2.29 ± 3.20	2.86 ± 2.85	0.588
Kategorik	8.63 ± 4.98	7.57 ± 7.04	0.207
Fonemik	11.14 ± 10.17	11.86 ± 13.74	0.917
Soyut Düşünme	1.50 ± 1.31	1.14 ± 1.35	0.414
Benzerlikler	3.88 ± 2.90	4.29 ± 4.35	0.832

Saat Çizimi	1.57 ± 1.72	1.67 ± 1.37	0.564
Görsel Bellek Anlık Hatırlama	3.14 ± 2.27	1.50 ± 1.93	0.039*
Görsel Bellek USB	0.71 ± 1.25	0.63 ± 1.41	1.000
Görsel Bellek Tanıma	0.71 ± 0.76	0.88 ± 0.84	0.480
Mantıksal Bellek Anlık	6.00 ± 4.75	3.75 ± 5.26	0.144
Mantıksal Bellek USB	4.50 ± 4.28	3.25 ± 4.37	0.168
SBST Total	36.25 ± 24.13	30.50 ± 23.24	0.091
SBST Anlık Bellek	2.25 ± 1.49	2.00 ± 1.69	0.655
SBST USB	1.00 ± 2.83	0.63 ± 1.19	0.655
SBST Tanıma	3.17 ± 3.87	0.38 ± 0.52	0.068
SBST Toplam Hatırlama	4.88 ± 3.23	4.25 ± 4.92	0.674
Boston Adlandırma Kendiliğinden	16.29 ± 8.86	15.71 ± 10.92	0.236
Boston Adlandırma Semantik	1.14 ± 0.69	1.29 ± 1.80	0.480
Boston Adlandırma Fonemik	3.14 ± 2.34	3.00 ± 1.92	0.783
Boston Adlandırma Hiç Adlandırılmayan	7.86 ± 8.78	9.57 ± 13.09	0.223
Boston Adlandırma Sadece İşlevini Söyledi	1.50 ± 1.98	1.14 ± 1.22	0.276
Şekil Kopyalama	3.25 ± 2.36	2.60 ± 1.95	0.317
Yüz Tanıma	39.67 ± 6.35	34.33 ± 16.93	0.500
Çizgi Yönü Belirleme	4.50 ± 9.00	11.20 ± 9.50	0.655
MMDT	16.25 ± 5.85	11.5 ± 9.18	0.034*
GDÖ	7.13 ± 4.67	9.60 ± 10.29	0.854
CDR	1.60 ± 0.55	2.00 ± 0.93	0.414
NPE Skor	20.25 ± 21.46	25.63 ± 28.89	0.735
NPE Sıkıntı	4.25 ± 3.20	15.38 ± 14.07	0.461
FDE	15.33 ± 7.02	25.38 ± 16.61	0.285
QoL of AD	29.35 ± 11.02	29.00 ± 9.59	0.317

Ort: ortalama, Ss: Standart sapma USB: Uzun Süreli Bellek, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, MMDT: Standardize Mini Mental Durum Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, NPE: Nöropsikiyatrik Envanter, FDE: Frontal Davranış Envanteri, QoL of AD: Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği *p< 0.05

6.2.2. Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen değerlendirme verilerinin gruplar arası karşılaştırılması

Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen değerlendirme fark verilerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları Tablo 6.4' te gösterilmiştir. Gruplar arası fark kazanç formülü (son test-ilk test)/ilk test ile

hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırma analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 6.48 Nöropsikolojik test bataryalarının tedavi öncesinde ve sonrasında elde edilen değerlendirme fark verilerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları

	Fark		p değeri
	Kontrol	rTMS	
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Kişisel Aktüel Bilgiler	-0.13 ± 0.93	-0.25 ± 0.79	0.589
Oryantasyon	-0.75 ± 0.56	-0.71 ± 0.53	0.937
İleri Sayı Menzili	0.00 ± 1.23	0.00 ± 0.56	0.950
Geri Sayı Menzili	0.00 ± 0.55	-0.25 ± 0.55	0.421
Stroop Süre Farkı	0.24 ± 1.29	1.16 ± 2.42	0.700
Stroop Yanlış	0.70 ± 0.98	3.09 ± 1.00	0.333
Stroop Spontan	1.20 ± 2.55	2.00 ± .	1.000
Meyve İsim	-0.39 ± 0.61	0.00 ± 1.38	0.352
Kategorik	-0.10 ± 0.44	-0.13 ± 0.56	0.445
Fonemik	-0.29 ± 0.30	-0.10 ± 0.90	0.662
Soyut Düşünme	-0.42 ± 1.02	-0.25 ± 0.53	0.914
Benzerlikler	-0.20 ± 0.35	-0.02 ± 0.67	0.537
Saat Çizimi	-0.13 ± 0.61	-0.17 ± 0.19	0.686
Görsel Bellek Anlık Hatırlama	-0.40 ± 0.83	-0.45 ± 0.40	0.589
Görsel Bellek USB	-0.50 ± 0.71	0.17 ± 1.18	0.667
Görsel Bellek Tanıma	0.00 ± 0.00	-0.25 ± 0.85	0.629
Mantıksal Bellek Anlık	-0.38 ± 0.63	-0.50 ± 0.57	0.699
Mantıksal Bellek USB	-0.22 ± 0.70	-0.25 ± 0.52	1.000
SBST Total	-0.38 ± 0.31	-0.15 ± 0.35	0.445
SBST Anlık Bellek	-0.45 ± 0.33	0.00 ± 1.09	0.366
SBST USB	-0.43 ± 0.81	-0.63 ± .	1.000
SBST Tanıma	-0.92 ± 0.59	-1.00 ± 0.06	0.413
SBST Toplam Hatırlama	-0.37 ± 0.77	-0.50 ± 0.82	0.945
Boston Adlandırma Kendiliğinden	-0.07 ± 0.15	-0.09 ± 0.48	0.699
Boston Adlandırma Semantik	0.00 ± 0.60	-0.75 ± 0.98	0.257
Boston Adlandırma Fonemik	0.00 ± 2.58	0.00 ± 0.65	0.931
Boston Adlandırma Hiç Adlandırılmayan	-0.30 ± 0.57	0.41 ± 0.62	0.886
Boston Adlandırma Sadece İşlevini Söyledi	0.50 ± 2.43	-0.13 ± 0.18	0.429
Yüz Tanıma	0.05 ± 0.14	-0.07 ± 0.47	0.537
Çizgi Yönü Belirleme	-1.00 ± .	-0.50 ± .	1.000
MMDT	-0.23 ± 0.09	-0.30 ± 0.41	0.833
GDÖ	0.00 ± 0.23	0.00 ± 0.64	0.931

CDR	1.00 ± 0.84	0.00 ± 0.96	0.421
NPE Skor	2.10 ± 3.23	0.27 ± 5.63	0.279
NPE Sıkıntı	1.34 ± 1.40	0.22 ± 2.44	0.800
FDE	-0.06 ± 0.46	1.88 ± 2.67	0.629
QoL of AD	0.07 ± 0.18	-0.10 ± 0.14	0.533

Ort: ortanca, Ss: Standart sapma USB: Uzun Süreli Bellek, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, MMDT: Standardize Mini Mental Durum Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, NPE: Nöropskiyatrik Envanter, FDE: Frontal Davranış Envanteri, QoL of AD: Alzheimer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği ***p < 0.05**



7. TARTIŞMA

Demansın en sık görülen türü olan Alzheimer Hastalığı' nda (AH) ilerleyici nöronal dejenerasyonun süreci yakın bellek bozukluğu eksenli olmakla beraber diğer kognitif ve kognitif olmayan işlevlerde de bozulmalar görülmesi nedeniyle hastaların ve hasta yakınlarının uyumu ve idame edilmesi oldukça güç bir hastalıktır. Alzheimer Hastalığı' nda temel tedavi yaklaşımı asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin kullanımını içeren farmakolojik yöntem olmakla birlikte farmakolojik tedavinin etkinliğindeki sınırlamalar alternatif tedavi yöntemlerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Tekrarlı transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) tedavisinin özellikle dorsolateral prefrontal korteks üzerine uygulandığında olumlu sonuçlarını gösteren bilimsel çalışmalar ışığında rTMS tedavisi farmakolojik tedaviye ilaveten uygulanabilecek invaziv olmayan bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Literatürün desteklediği bu bilgilerin ışığında çalışmamızda farmakolojik tedavileri devam eden ve yüksek frekanslı rTMS tedavisi almış olan Alzheimer Hastalığı tanılı bireyleri rTMS bitiminden 2 yıl kadar sonra yeniden değerlendirmeye alarak, rTMS' nin hastalık seyrindeki etkisini araştırmayı hedefledik. Bununla birlikte rTMS uygulanmadan yalnızca ilaç tedavilerine devam eden hastaların oluşturduğu bir kontrol grubu ile rTMS' nin ilaç tedavisine ilave faydalarını araştırdık.

Alzheimer Hastalığı' nda semptomatik tedavi kognitif sorunları geliştirebilmektedir fakat uzun dönemde etkinliği aydınlanmamıştır. Dou ve ark. 2018 yılında yayınladıkları 41 kontrollü randomize çalışmanın meta-analizinde kolinesteraz inhibitörleri ve memantin etkinliğini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda hafif-orta evre AH' de galantamin ve donepezili en etkili tedavi yaklaşımları olarak göstermişlerdir. 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 edilmektedir. Davranışsal durum üzerinde hiç birinin iyileştirici etkisi bulunmamıştır (95). Requena ve ark. AH tanılı bireyler ile yaptıkları bir çalışmada katılımcıları 4 gruba ayırmış ve 2 yıl takip etmişlerdir. İlk grup kolinerjik ilaç tedavisi ve kognitif uyarım kombinasyonu alan 14 katılımcıdan,

ikinci grup yalnızca farmakolojik tedavi alan 20 katılımcıdan, üçüncü grup yalnızca kognitif uyarım alan 14 katılımcıdan, dördüncü grup hiç bir tedavi almayan 30 katılımcıdan oluşturulmuştur. Kombine tedavi alan bireyler (grup 1) ve bilişsel stimülasyon alan kişiler (grup 3) 1. yılda kognitif işlevlerde belirgin bir iyileşme göstermişlerdir. Ancak 2. yılda her iki grubun katılımcılarının bilişsel seviyeleri giderek kötüleşme göstermiştir. Yalnızca farmakolojik tedavi alan grup 2' deki hastaların ve hiçbir tedavi almayan grup 4' teki hastaların 2. yılda kognitif seviyeleri kademeli olarak kötüleşmiştir. Bununla birlikte tedavi almayan (grup 4) hastalarda daha büyük bir bozulma olduğu gözlemlenmiştir (96). Bizim çalışmamız da yalnızca farmakolojik tedavi gören kontrol grubunda genel bilişsel durumda ve anlık bellek üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir kötüleşme görülmesi bakımından literatür ile uyum göstermektedir. Schneider ve ark. Hafif Bilişsel Bozukluk ve hafif AH hastalarının ilaç kullanımını 2 yıllık bir süreçte takip ettikleri bir çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörü ve memantin kullanan AH hastalarının 2 yıl sonunda Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorlarında 4.08 ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) skorlarında 3.16 puanlık kötüleşme görülmüştür (62). Biz de tedavi başlangıcından 25.83 ± 2.40 ay sonra yeniden değerlendirdiğimiz AH hastalarında MMDT skorlarında 5.1 ve CDR skorlarında 0.83 puanlık bir kötüleşmeye rastladık. Hastalık seyrinde her 2-4 senede MMDT skorunda ortalama 6 puanlık bir kötüleşme beklendiği (52) ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumunun (FDA) MMDT skorundaki 3 puanlık bir değişimi klinik açısından anlamlı bir değişim olarak kabul etmesi bakımından (61) MMDT skoru bulgularımız Schneider ve ark.'nın çalışma bulgularıyla paralellik göstermekle birlikte umut vaat edicidir. AH tedavisinde FDA onaylı asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin hastalık evresine göre kullanım zamanlaması büyük öneme sahip olması sebebiyle hastalara uygulanan ilaç rejimlerinin bireysel farklılıklar gösterebilir de genel olarak sonuçlar üzerinde yüz güldürücü bir etki gösterdikleri inancındayız.

Çalışmamızda nörolog tarafından takip edilerek farmakolojik tedavilerine devam eden Alzheimer tanılı 6 kişilik kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzun dönemde yapılmış olan nöropsikolojik test bataryasının alt parametre değerlendirmeleri sonucunda dikkat fonksiyonlarından olan Sözel Bellek Süreçleri

Testi anlık bellek ve kognitif işlevleri değerlendiren MMDT üzerinde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde fark bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ileri ve geri sayı menzili, saat çizim testi, görsel uzun süreli bellek, görsel bellek tanıma, şekil kopyalama, yüz tanıma, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Alzheimer Hastalığı' nda yaşam kalitesi ölçeği haricindeki tüm parametrelerde kötüleşme görülmüştür. 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, görsel-mekansal ve yürütücü işlev bozukluklarının takip ettiği bilişteki kötüleşme AH tanılı hastalarda beklenen bir tablodur (34, 41, 46). Çalışmamız Alzheimer Hastalığı tanılı bireylerde farmakolojik tedavinin kognitif fonksiyonlarda 2 yıl kadar uzun bir dönemde kognitif işlevlerde iyileştirici etki göstermeyen bilimsel çalışma örnekleri ile uyumludur.

rTMS uygulamaları aylarca korunan uzun süreli etkiler üretebilmektedir. Bu nedenle, rTMS nörodejeneratif hastalıklar için muhtemel terapötik bir araç olarak görülmektedir (6, 7). AH' deki bellek bozukluğunun dinamik ve olağan durum ağlarıyla bağlantısı, Dorsolateral Prefrontal Korteks' teki (DLPFC) fonksiyonel bozulmayla ilişkili olması nedeniyle bu kortikal alan terapötik müdahalenin ortak bir hedefi olarak gösterilmektedir (13). AH tanılı bireylerde yüksek frekanslı rTMS uygulamasının çeşitli bilişsel işlevler üzerindeki uzun süreli kolaylaştırıcı etkisi olduğu hipotezini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır ve rTMS çeşitli kognitif bozuklukların tedavisinde kullanılabilir (8-11). Cotelli ve ark. 2- 4 haftalık zaman diliminde sol DLPFC' e 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 (15). Ahmed ve ark. 45 AH tanılı hastaları dahil ettikleri bir randomize çalışmada yüksek frekanslı (20 Hz) rTMS, düşük frekanslı (1 Hz) rTMS ve sham gruplarını kıyaslamışlardır. rTMS uygulaması 5 gün boyunca bilateral DLPFC' e gerçekleştirilen bu çalışmada yüksek frekanslı rTMS' nin, kognitif işlevler, günlük yaşam aktiviteleri ve depresyon üzerinde anlamlı iyileşme yönünde fark gösterdiğini ve kognitif iyileşmenin 3 ay boyunca korunduğunu göstermişlerdir (16). 2017 yılında yapılan bir diğer çalışmada

Alcala-Lozano ve ark. randomize 2 gruba ayırdıkları 19 AH tanılı katılımcıya 3 hafta boyunca 5 Hz frekansında rTMS tedavisi uygulamışlardır. İlk gruba sol DLPFC' e rTMS uygulanırken, diğer gruba her gün 3 farklı bölge olmak üzere toplam 6 farklı bölgeye (Broca alanı, Wernicke alanı, sol DLPFC, sol parieto somatosensoryel assosiasyon alanı, sağ parieto somatosensoryel assosiasyon alanı, sağ DLPFC) rTMS uygulanmıştır. Her iki grupta da tedavi bitiminden 4 hafta sonra kognitif işlevler üzerinde anlamlı farklılık mevcutken, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (97). 2012 yılında Haffen ve ark. sol DLPFC' e üzerine 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 yönetici işlevler, görsel-mekansal işlevler, MMDT ve resim adlandırmada başlangıç skorlarına kıyasla kötüleşme bildirmişlerdir (98). Biz de çalışmamızda aynı işlevlerde istatistiksel olarak anlam ifade etmeyen kötüleşme ve MMDT' de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme yönünde fark gözlemledik. Zhao ve ark. 2017 yılında 30 AH tanılı bireyi dahil ettikleri randomize çift- kör plasebo kontrollü çalışmalarında parietal P3/P4 ve posterior temporal T5/T6 üzerine yüksek frekanslı rTMS uygulamışlardır. Bilişsel nitelikleri değerlendiren Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası - Kognitif alt skoru (ADAS-cog), bilişsel profili ölçen MMDT ve lisan işlevini değerlendiren World Health Organization University of California-Los Angeles Auditory Verbal Learning Test (WHO-UCLA AVLT) skorları, tedaviden 6 hafta sonra başlangıç değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzelirken yalnızca hafif evredeki hastalarda genel bilişsel işlevleri ve özellikle yürütücü işlevleri değerlendiren Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeği skorları da iyileşme göstermiştir. Ek olarak, rTMS' nin bellek ve dil üzerindeki etkisinin, orta evre hastaları ile kıyasla erken evre AH hastalarında daha üstün olduğunu saptamışlardır ve rTMS' i AH hastalarının ılımlı aşamasında kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte gelecek vaat eden destekleyici bir tedavi olarak önermişlerdir (99). Rutherford ve ark. AH tanılı bireyleri dahil ettikleri 2 aşamalı bir çalışma tasarlamışlardır. İlk aşama randomize çift- kör plasebo kontrollü bir çalışma olup, katılımcılar gerçek ve sham tedavisi olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. 20 Hz frekansında rTMS tedavisi 4 hafta boyunca bilateral DLPFC' e uygulanarak toplam 13 seans içermiştir. İkinci aşama açık uçlu bir çalışma olarak tasarlanmıştır ve ilk

aşamayı tamamlayan 6 katılımcı dahil edilmiştir. Bu aşamada katılımcılara 3 ayda bir aynı protokol ile 2 haftaya yayılan 10 seanslık tedavi kürleri uygulanmıştır. 2 grubun karşılaştırmasında rTMS grubu lehine görülen bilişsel iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Tedavi grubunun grup içi karşılaştırmasında 2. ve 3. haftaların bulguları başlangıç değerlendirmesi ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ancak 4. haftada bu fark korunmamıştır. Kontrol grubunda herhangi bir haftada başlangıç değerlendirmesine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (100). Dördüncü hafta itibariyle bilişsel işlevlerdeki iyileşmenin korunmaması ve yalnızca ilaç tedavisi alan kontrol grubunda başlangıç skorlarına kıyasla iyileşme yönünde fark bulunmaması bakımından bizim çalışmamız Rutherford ve ark. ile uyumlu sonuçlara ulaşmıştır. Yüksek frekanslı rTMS uygulaması ile AH tanılı bireylerde kognitif işlevlerdeki istatistiksel olarak anlam ifade eden kazanımların tedavi bitiminden sonra 3 aydan uzun sürdüğünün bildirilmemiş olması nedeniyle çalışmamızın bulguları literatür ile tutarlı olarak değerlendirilmiştir. Hafif evre Alzheimer hastalarında bilişsel işlevlerdeki kazanımlar orta evredeki hastalara göre daha fazladır. Çalışmamıza katılan olguların hastalık evreleri arasında farklılıklar mevcutken her iki grubun katılımcılarının genel olarak hastalığın orta evresinde bulunmasının uygulanan tedavilerin lehine sonuçların ortaya çıkmamasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

AH tanılı bireylerde ajitasyon, anksiyete ve depresyon gibi davranışsal ve psikiyatrik bulguların görülmesiyle hastalar hobilere ve sosyal aktivitelere karşı ilgisizliği de içeren kişilik ve davranış değişiklikleri geliştirebilmektedirler (53). Kognitif becerilerin ilerleyici olarak gerilemesi ve bağımlılık düzeyinin giderek artması da hastaların duygu durumu üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Bentwich ve ark. yüksek frekanslı rTMS ve bilişsel egzersiz kombinasyonundan oluşan tedavi seanslarını AH tanılı bireylerde 6 hafta boyunca haftada 5 gün ve takip eden 3 ay süresince haftada 2 gün uygulamışlardır. 6. hafta ve 4,5. ay sonu değerlendirmelerde bilişsel işlevlerde görülen iyileşme yönündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken davranışsal durumlarında fark gözlenmemiştir. Depresyon bulgularında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gelişme bildirmişlerdir (101). Çalışmamızda bilişsel işlevler ve depresyon parametrelerinin bulguları uyumlu olmamakla birlikte

davranışsal durum bulgularımız Bentwich ve ark.'nın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Kognitif kayıplar hastaların davranışsal adaptasyonunu, günlük yaşam aktivitelerine katılımını ve dolayısıyla duygudurumunu doğrudan etkilemektedir. Bilişsel işlevlerdeki iyileşmenin görülmemesi ile davranışsal semptomlar ve duygudurumu üzerindeki olası iyileştirici etkisinin ortaya çıkmadığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda nöroloji uzmanı takibindeki farmakolojik tedavilerine ilave olarak rTMS tedavisi almış 8 AH tanılı bireyden oluşan rTMS grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzun dönemde yapılmış olan nöropsikolojik test bataryasının alt parametre değerlendirmeleri sonucunda Wechsler Görsel Üretim alt testi anlık bellek ve kognitif işlevleri değerlendiren MMDT üzerinde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde fark bulunmuştur. Bununla birlikte sözel alternan akıcılık, sözel fonemik akıcılık, benzerlikler, saat çizimi ve çizgi yönü belirleme dışındaki bütün parametrelerde istatistiksel olarak anlamsız kötüleşme görülmüştür. Literatürde AH hastalarının dahil edildiği ve 2 yıl kadar uzun bir periyotta takip edildiği benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır ancak çalışmamızda elde edilen bulgular rTMS ile elde edilen kognitif kazanımların en fazla 3 ay korunduğunu bildiren bilimsel çalışmalar ile uyumludur. İlaç ve rTMS tedavisi alan olgulardaki bilişsel gerilemenin, devam eden nörodejeneratif sürecin tedavi ile elde edilen kazanımların önüne geçmesiyle açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Olguların ilaç rejimlerinin karşılaştırmasında asetilkolinesteraz inhibitör kullanımı hastalığın daha erken dönemine tekabül eden başlangıç değerlendirmesinde daha yüksek olmuştur. Memantin kullanım oranı ise 2 yılın ardından hastalığın ilerlemesiyle birlikte her iki grupta da yükselmesi bakımından literatür ile uyumludur (32). Ginko biloba kullanımı hem tedavi başlangıcında hem de sonrasında her iki grupta paralel ilerlemiştir. Antipsikoz kullanımı iki grupta da yükselirken kontrol grubunda her iki değerlendirmede daha yüksek seyretmiştir. Buna paralel olarak davranışsal durumu bildiren Nöropsiyatrik Envanter skoru bulguları iki grupta da yükselirken, kontrol grubundaki kötüleşmenin ivmesi daha

şiddetli olmuştur. Depresyon düzeyi bulgularımız tedavi öncesi ve sonrasında her iki grubun olgularında neredeyse korunmasına paralel olarak antidepresan kullanım oranı kontrol grubunda değişmemiştir ancak rTMS grubunda düşmüştür. Demans tanılı bireylerde hastalığın ilerlemesiyle birlikte antipsikotik kullanımının artması ve antidepresan tüketiminin azalması bakımından bulgularımız literatür ile uyumludur (102). Farmakolojik tedavinin etkinliğini ve semptomlar üzerinde tatmin edici etkisini kısıtlayan önemli bir faktör, ortaya çıkan yan etkilere dir. İnsomnia, kronik ağrı ve konstipasyon artan antidepresan kullanımıyla ilişkilendirilmiş komplikasyonlardır (102). Görülen yan etkilerin de hastaların ilaç rejimleri üzerinde etkili olduğunu göz önünde bulundurarak antidepresan kullanım oranı ve Geriatrik Depresyon Ölçeği skoru değişimlerinin düz orantılı ilerlemeyişi olası yan etkilere dayanabileceği fikrindeyiz. Memantin kullanım oranı her iki grupta artış gösterse de kontrol grubundaki yükseliş daha dramatik olmuştur. Nöropsikometrik ölçümlere anlamlı düzeyde yansımamasıyla birlikte ilaç rejimlerindeki 2 grup arası farklılıkların rTMS' nin olası olumlu etkilerini yansıtabileceği görüşündeyiz.

Elde edilen bulgular rTMS tedavisinin 2 yıl kadar uzun bir dönemde farmakolojik tedaviye ilave bir fayda sağlamadığı yönündedir ancak özellikle genel bilişsel durumu ölçen MMDT, demans derecesini ortaya koyan CDR ve davranışsal semptomları değerlendiren NPE ve FDE ölçeklerinin başlangıç skorları 2 grup arasında paralel seyretmemesi ve katılımcı sayısının azlığı araştırmamızı kısıtlayan faktörler olmuştur. Diğer kısıtlayıcı etkenler ise her iki gruptaki katılımcıların hastalık evrelerinin ve ilaç rejimlerinin eşit olmaması olmuştur. Hastalık evrelerindeki eşitsizlik yalnızca uygulanan test skorlarını değil, aynı zamanda hastalardan yanıt alınamaması bakımından testlerin uygulanabilirliği üzerinde de belirleyici bir faktör olmuştur. Bahsedilen kısıtlamaların giderilmesiyle çalışmamızın detaylandırılıp genişletilmesi ile daha güvenli sonuçlar ortaya koyulabileceğini düşünmekteyiz.

8. SONUÇ

Alzheimer Hastalığı' nda rTMS tedavisinin uzun dönemdeki etkinliğini araştıran çalışmamızda 2 hafta boyunca bilateral DLPFC' e uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin takribi 2 yıl sonraki değerlendirmelerinde bellek ve mental durum üzerinde istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme şeklinde etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşıldı.

Pür farmakolojik tedavi uygulanan olgularda 2 yıllık bir periyotta dikkat ve mental durum üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötüleşme tespit edildi.

Yapılan literatür taramasına binaen; çalışmamızın Alzheimer Hastalığı' nda ilaç tedavisine ilave olarak yüksek frekanslı rTMS tedavisinin prognoz üzerindeki 2 yıl kadar uzun dönem etkilerini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahip olduğu ve literatürde rTMS tedavisinin etki süresi üzerine farklı sonuçlar bildirildiği kanısına varıldı.

Bulgularımız AH için alternatif bir terapötik yaklaşım gibi görünen rTMS uygulamasının kognitif işlevler, davranışsal durum ve depresyon düzeyi üzerinde iyileştirici etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak bu bulgular, takip sürecinin başında (ort 29.63 ay önce) farmakolojik tedaviye ilaveten sadece 10 günlük 1 kür uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin Alzheimer Hastalığı' nda uzun dönemde etkin bir tedavi oluşturamadığını düşündürdü. Ancak yukarıda belirtildiği üzere rTMS grubunun katılımcılarının başlangıç değerlerinin kontrol grubuna kıyasla hemen hemen tüm parametrelerde daha düşük olması, özellikle Mini Mental Durum Testi ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği skorlarından anlaşıldığı üzere katılımcıların hastalık evrelerinin birbirinden farklılık göstermesi, katılımcıların ilaç rejimlerindeki farklılıklar ve deneklerin sayı azlığı gibi kısıtlayıcı faktörler giderilerek daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği düşünüldü.

Hastalık seyrindeki değişimlerin hastaların işlevselliği ve dolayısıyla yaşam kaliteleri üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi bakımından günlük yaşam aktivitelerdeki bağımsızlık düzeyinin araştırılmasını önermekteyiz.

Çağımızın en yaygın demans türü olan Alzheimer Hastalığı' nda bilişsel yıkımın ve beraberinde getirdiği zorlukların azaltılabilmesi adına, ilaç- rTMS kombinasyonundan oluşan önerilen tedavi yaklaşımının uzun dönem sonuçlarının olgu sayısını arttırarak daha geniş kapsamlı çalışmalar yoluyla araştırılmasına ihtiyaç vardır.



9. KAYNAKLAR

1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B De, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer ' s disease. *Lancet*. 388 (10043): 505–17, 2016.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 9 (1): 63–75, 2013.
3. Shafqat S. Perspectives from the Developing World. *J Alzheimer's Dis*. 15: 285-7, 2008.
4. Chang C, Lane H, Lin C, Lin C. Brain Stimulation in Alzheimer ' s Disease. 9 (May): 1-13, 2018.
5. Ni Z, Chen R. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*. 4 (22): 1-12, 2015.
6. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuron Primer*. 19 (July): 187-99, 2007.
7. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature*. 8 (July): 559–67, 2007.
8. Grafman J, Wassermann E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*. 37: 159-167, 1999
9. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation : a systematic review. *J Neural Transm*. 117: 105–22, 2010.
10. Anderkova L, Rektorova I. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases- Clinician ' s perspective. *J Neurol Sci*. 339 (1–2): 15–25, 2014.
11. Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive Effects of Treatment of Depression with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. 27 (2): 77–87, 2014.
12. Becker JA, Rentz DM, Selkoe DJ, Johnson KA. Functional Alterations in Memory Networks in Early Alzheimer's Disease. *Neuromol Med*. 12: 27-43, 2010.
13. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Archneuro*. 63: 1602-4, 2006.
14. Cotelli M, Manenti R, Cappa S, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 15: 1286-1292, 2008.

15. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 82 (7): 794-7, 2011.
16. 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*. 259 (1): 83-92, 2012.
17. Burger J, Frank E, Kreuzer P, Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders - A retrospective analysis. *Brain Stimul*. 4 (4): 222-7, 2011.
18. Mayer G, Aviram S, Walter G, Levkovitz Y, Bloch Y. Long-term follow-up of adolescents with resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT*. 28 (2): 84-6, 2012.
19. Huang P, Fang R, Li B, Chen S, Chen S. Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 8 (March), 2016.
20. Işık A, Tanrıdağ O. Geriatri pratiğinde demans sendromu p.21.1.baskı. Som Kitap, 2009.
21. Terry R, Katzman R, Bick K, Sisodia S S. Alzheimer Disease. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
22. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Strauss E Von, Frydecka D. Estimating the burden of early onset dementia ; systematic review of disease prevalence. *European Journal of Neurology*. 21: 563-9, 2014.
23. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolter Kluwer Health; 2014.
24. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders : the DSM - 5 approach. *Nat Publ Gr*. 2014.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
26. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Modern Tıp Semineri.26. Alzheimer ve diğer demanslar. Selekler K, editor. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 2003.
27. Selekler K. Derleme alois alzheimer ve alzheimer hastalığı. *Turkish journal of geriatrics*. (Suppl.3): 9-14, 2010.
28. Zilka N, Novak M. The Tangled Story Of Alois Alzheimer. *Bratisl Lek List*. 107 (9-10): 343-5, 2006.

29. Prince PM, Ali G, Ali G. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia. 2015.
30. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer' s disease. *Alzheimer's & Dementia*. 3: 186-91, 2007.
31. Hebert LE, Weuve J, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 80(May): 1778-83, 2013.
32. Kumar A, Singh A. Pharmacological Reports Review article A review on Alzheimer' s disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Reports*. 67 (2): 195–203, 2015.
33. Miyakawa T, Kimura T, Hirata S, Al. E. Role of blood vessels in producing pathological changes in the brain with Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 903: 46-54, 2000.
34. Kennedy G. Dementia. p. 1079–95. In: Cassel CK, Leipzig R, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, editors. *Geriatric medicine an evidence based approach*. New York: Springer; 2003.
35. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 8(February): 101-12, 2007.
36. Manchester C, Fuentes- L. Alzheimer's disease : pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res*. 52: 167-202, 2012.
37. Biology C, Aliev G, Palacios HH, Walrafen B, Lipsitt AE, Obrenovich ME, et al. The International Journal of Biochemistry Brain mitochondria as a primary target in the development of treatment strategies for Alzheimer disease. 41:1989-2004, 2009.
38. Sezer C, Memiş M. Alzheimer Hastalığı histopatolojisi. *Demans Derg*. 1:42–9, 2001.
39. Cárdenas A, Ardiles A, Barraza N, Baéz-Matus X, Caviedes P. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*. 43: 645-54, 2012.
40. Ihara Y, Nukina N, Miura R, Oqawara M. Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem*. 99:1807–10, 1986.
41. Kocahan S, Do Z. Mechanisms of Alzheimer' s disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, tau protein and other risk factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 15(1):1-8, 2017.
42. Cuello A. Overview of the Alzheimer's disease pathology and potential therapeutic targets. p. 1–27. In: Cuello A, editor. *Pharmalogical mechanisms in Alzheimer's Therapeutics*. Canada: Springer; 2007.

43. Ittner L, Götz J. Amyloid- β and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 12: 65–72, 2011.
44. Tsai J, Grutzendler J, Duff K, Gan W. Fibrillar amyloid deposition leads to local synaptic abnormalities and breakage of neuronal branches. *Nat Neurosci.* 7:1181–3, 2004.
45. Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the 'Dr. Jekyll and Mr. Hyde concept' of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroplasticity. *Prog Neurobiol.* 71:83–248, 2003.
46. Yu W, Lu B. Synapses and dendritic spines as pathogenic targets in Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2012, 2012.
47. Selkoe D. Amyloid beta protein precursor and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cell.* 58: 611–2, 1989.
48. Association A. 2016 Alzheimer ' s disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 12 (4): 459–509, 2016.
49. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease : Epidemiology , diagnostic criteria , risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 88 (4): 640–51, 2014.
50. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Evidence Report/Technology Assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April, 2010.
51. Salami O, Lyketsos CG. Clinical features of Alzheimer's disease: cognitive and non-cognitive. p. 226–31. In: Abou-Saleh MT, Katona C, Kumar A, editors. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry.* Wiley Publication; 2011.
52. Eker PE. Alzheimer hastalığı. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.* 62: 85–110, 2008.
53. Samanta MK, Wilson B, Pharm M, Santhi K, Kumar KPS, Pharm M, et al. Alzheimer disease and its management a review. *Am J Ther.* 13: 516–26, 2006;
54. Mckhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS– ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 34 (7): 939-44, 1984.
55. Thomas A. Clinical aspects of dementia: Alzheimer's disease. p. 425–42. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Denning T, Thomas A, editors. *Oxford Textbook of Old Age Psychiatry.* New York: Oxford University Press; 2008.

56. Erden Aki Ö. Alzheimer demansı için yeni tanı ölçütleri ve biyobelirteçler. p. 194–206. İçinde: Psikiyatride Güncel - Demans: Psikiyatrlar için yaklaşım ve tedavi. TPD Yayınları; 2013.
57. Köroğlu E. DSM-4 Tanı Ölçütleri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2002.
58. Maria É, Pimentel L. Role of neuropsychological assessment in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Neuropsychol.* 3 (3): 214–21, 2009.
59. Can H, Irkeç C, Karakaş S. Demans şiddeti derecelendirme ölçeğine bağımlıdır : kısa durum muayene testi ile reisberg global bozulma ölçeğinin karşılaştırılması. *Klin Psikiyat.* 12:5–20, 2009.
60. Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, Anagnos SE, Hizez LP, Bennett DA. The natural history of cognitive decline in alzheimer's disease. *Psychol Aging.* 27(4):1008–17, 2012.
61. Wattmo C, Wallin ÅK, Minthon L. Progression of mild Alzheimer's disease: knowledge and prediction models required for future treatment strategies. *Alzheimers Res Ther.* 5(44):1-15, 2013.
62. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW. Alzheimer's disease neuroimaging I: treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Neurol.* 68(1):58–66, 2011.
63. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline : 2019. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 5:272–93, 2019.
64. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarratt J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 20(1):100–9, 1987.
65. Alpay N, Karşıdağ Ç, Kükürt R. Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS). *Düşünen Adam.* 18(3):136–48, 2005.
66. Nevler N, Ash EL. TMS as a Tool for Examining Cognitive Processing. *15(52):* 1-11, 2015.
67. Chou Y, That VT, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019.
68. Plagman A, Hoscheidt S, Mclimans KE, Klinedinst B, Pappas C, Anantharam V. Neurobiology of Aging Cholecystokinin and Alzheimer's disease : a biomarker of metabolic function , neural integrity , and cognitive performance. *Neurobiol Aging.* 76:201–7, 2019.
69. Medina FJ. Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurosci.* 24(5):507–25, 2013.
70. W. D. Wechsler Memory Scale-Revised. Psychol Corp. 1987.

71. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 29:196–206, 1992.
72. Öktem Ö. Alzheimer Hastalığının erken, orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. In: Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N, editors. *Beyin Ve Nöropsikoloji*. Ankara: Çizgi Yayıncılık; 2003.
73. Kurt P, Yener G, Oguz M. Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: A preliminary result. *Aging Ment Health*. 15(3):364–9, 2011.
74. Mesulam M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. 1.baskı. Gürvit İ, editor. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004.
75. Shulman KI. Clock-Drawing: Is It the Ideal Cognitive Screening Test?. *Int J Geriatr Psychiatry*. 15:548-61, 1999.
76. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
77. Van Der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *J Int Neuropsychol Soc*. 12(1):80–9, 2006.
78. Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. 1993.
79. Macleod CM. Haifa Century of Research on the Stroop Effect : An Integrative Review. *109(2):163–203*, 1991.
80. Hutchison KA, Balota DA, Duchek JM. *NIH Public Access*. 25(3):545–59, 2011.
81. Karakaş S. *Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. 2. Hacettepe Üniversitesi; 2006.
82. Benton A, Sivan A, Hamsher K, Varney N, Spreen O. *Cotributions to neuropsychological assessment: a clinical manuel*. p. 35-53. New York: Oxford Univ. Press; 1994.
83. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
84. Folstein M, Folstein S, McHugh P. “Mini-Mental State”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 12:189–98, 1975.
85. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test’in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 13(4):273–81, 2002.

86. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 17(1):37–49, 1983.
87. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: Are there different factor structures for different cultures? *Int Psychogeriatrics.* 12(2):163–72, 2000.
88. Hughes C, Berg L, Danziger W, Al. E. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry.* 140:566–72, 1982.
89. Morris J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 43:2412–4, 1993.
90. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci.* 24:29–36, 1997.
91. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas A. The frontal behavioral inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 6(4):460–8, 2000.
92. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings J, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). p. 58. In: 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept 28-Oct 1. Istanbul; 2005.
93. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 44: 2308-14, 1994.
94. Işık A, Soysal P. Geriatri pratiğinde ölçekler. p. 50-236. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2017.
95. Dou K, Tan M, Tan C, Cao X, Hou X, Guo Q, 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.* 10(126): 1-10, 2018.
96. Requena C, Campo P. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 22:339–45, 2006.
97. Alcalá-Lozano R, Al E. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 2017.
98. Haffen E, Chopard G, Pretalli J, Magnin E, Nicolier M, Monnin J, et al. A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for alzheimer disease. *Brain Stimul.* 5(3):264–6, 2012.
99. Zhao J, Li Z, Cong Y, Zhang J, Tan M, Zhang H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer disease patients. *Oncotarget.* 8(20):33864–71, 2017.

100. Rutherford G, Lithgow B, Moussavi Z. Short and Long-term Effects of rTMS Treatment on Alzheimer ' s Disease at Different Stages : A Pilot Study. 9:43–51, 2015.
101. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, et al. 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. 118(3):463–71, 2011.
102. Azermai M, Elseviers M, Petrovic M, Bortel L Van, Stichele R Vander. Geriatric drug utilisation of psychotropics in Belgian nursing homes. 26:12–20, 2011.



10. EKLER

EK- 1



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

“Alzheimer Hastalığı’nda Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Uzun Dönemde Kliniğe Etkisi” isimli bu çalışma tekrarlı transkranyal manyetik stimülasyonun (rTMS) Alzheimer Hastalığında uzun dönemdeki semptom kontrolü üzerine etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaya toplam 16 gönüllü birey alınacaktır. 24-36 ay evvel değerlendirilmiş olan katılımcıların çalışmamız kapsamında klinik değerlendirmeleri yeniden yapılacaktır. Tüm gönüllü bireylere gereken standart ilaç tedavisi uygulanacaktır. 24-36 ay sonra durumu değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler toplam 90 dakika sürecektir. Değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler boyunca gönüllü birey acı hissetmeyecektir.

Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Çalışmaya katıldığınız takdirde tetkik için sizden veya sosyal güvencenizi sağlayan kurumdan herhangi bir ek ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, araştırmanın sorumlusu ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurulup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Yukarıda amacını ve yöntemini okuduğum **“Alzheimer Hastalığı’nda Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Uzun Dönemde Kliniğe Etkisi”** başlıklı çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

Söz konusu klinik araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.

Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,

Çalışmada elde edilen verilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivlenme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün/Yasal Temsilcinin adı soyadı:

Tarih: / /

İmza:

Araştırmacının adı soyadı: _____

Tarih: / /

İmza:

EK- 2

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:
Süpürge tutmak:
Kibrit çakmak:
Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:
Göz Dominansı:
Ayak Dominansı:

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?

WMS. II. ORYANTASYON

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

ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

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

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

Toplam Puan: IQ:

Alternatif sorular

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

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

İleri Sayı Menzili



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

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

İleri Görsel Menzil



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

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 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.

SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)

A- Atasözlü Yorumlama:

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

B- Benzerlikler

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

KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ

1. İç içe halkalar:
2. Serçe ve işaret parmakları karşılıklı:
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 HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 dakika				
16-30 dakika				
31-45 dakika				
46-60 dakika				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ 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:

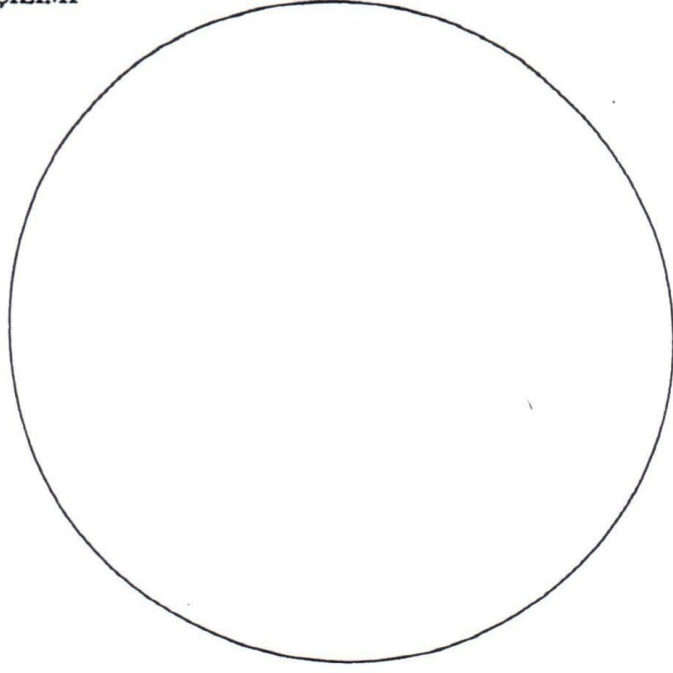
Sekil 3:

Sekil 4:

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	Düdük							
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: _____				

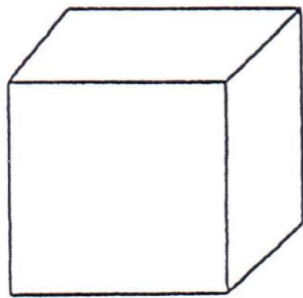
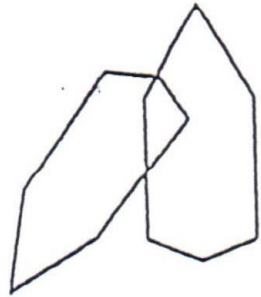
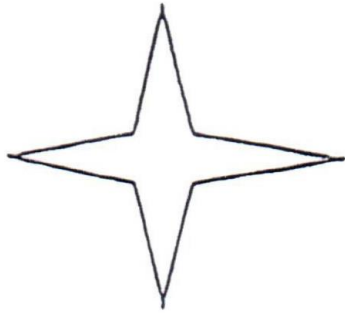
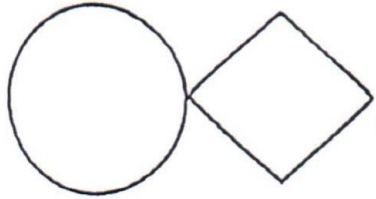
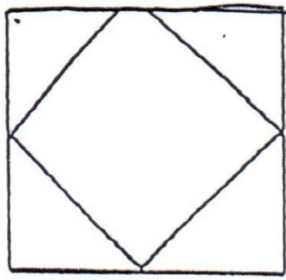
SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ



A



EK- 3

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	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	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
TOPLAM																
HATIRLAMA																
YANLIŞ TANIMA																

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
PENCERE	TARLA
PERDE	ÇİFTÇİ
PİDE	ÇİFTLİK
ZİL	BOĞAZ
ZİNCİR	BURUN
KAPI	AĞIZ
ÇAY	HİNDİ
KAHVE	HOROZ
KAHVALTI	HENDEK
OYUN	RESİM
OKUL	RENK
ÖĞRETMEN	REKLAM
ABLA	ODA
ANNE	EL
BABA	EV
AĞAÇ	DENİZ
ÇİÇEK	NEHİR
BAHÇE	DERE
EŞARP	
ŞAPKA	
KASKET	

SBST PUANLARI	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlı Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlı Puanı	

EK- 4

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 :

EK- 5

ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TESTİ

Hasta Ad Soyad:
Yaş:

Tarih:
Uygulayan:

ALİŞTİRMA MADDELERİ

1-6 4-8 4-10 7-8 2-

TEST MADDELERİ

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

TOPLAM PUAN:

EK- 6**YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU**

İsim: _____ Tarih: _____
Yaş: _____ Eğitim: _____ Cinsiyet: _____ El Tercihi: _____

Puan Dönüştürme**Kısa Form (KF)**

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No	Doğru Cevaplar
27	54	1	[5] _____ 1 2 3 4 6
26	52	2	[1] _____ 2 3 4 5 6
25	50	3	[2] _____ 1 3 4 5 6
24	49	4	[3] _____ 1 2 4 5 6
23	47	5	[6] _____ 1 2 3 4 5
22	45	6	[2] _____ 1 3 4 5 6
21	43		
20	41		
19	39	7	[2] _____ [5] _____ [6] _____ 1 3 4
18	37	8	[1] _____ [3] _____ [4] _____ 2 5 6
17	36	9	[2] _____ [4] _____ [6] _____ 1 3 5
16	34	10	[2] _____ [5] _____ [6] _____ 1 3 4
15	32	11	[1] _____ [4] _____ [6] _____ 2 3 5
14	30	12	[2] _____ [3] _____ [6] _____ 1 4 5
13	28	13	[1] _____ [3] _____ [5] _____ 2 4 6
12	27		
11	25		

Uzun Form (UF) İçin Geri Kalan İtemler

14	[1] _____ [3] _____ [5] _____	2 4 6
15	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1 5 6
16	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1 3 6
17	[1] _____ [4] _____ [6] _____	2 3 5
18	[3] _____ [4] _____ [6] _____	1 2 5
19	[2] _____ [3] _____ [4] _____	1 5 6
20	[1] _____ [2] _____ [3] _____	4 5 6
21	[1] _____ [5] _____ [6] _____	2 3 4
22	[2] _____ [4] _____ [5] _____	1 3 6

Puan Düzeltme		
Yaş	Eğitim	
	[6-11]	[12+]
16-54	0	0
54-64	3	1
64-74	4	2

KF Puanı _____ UF Puanı _____
Düzeltilme _____ + _____

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: _____

Normal: 41-54	Sınırdaki: 39-40	Orta Boz.: 37-38	İleri Boz.: <37
Gözlemler:			

EK- 7

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

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

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaçı
Hangi gündeyiz

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

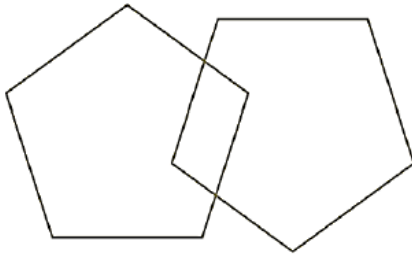
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- Şimdi sizden bir şey yapmamızı 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 ()
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

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



Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test

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

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Hangi gündeysiniz
Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı

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. Her doğru isim 1 puan) ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Pazardan önce cumartesi gelir, ondan önce ne gelir? (Her doğru işlem 1 puan.) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

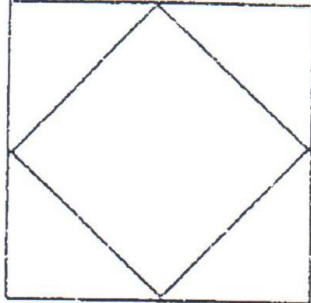
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn, doğru ve tam cümle: 1 puan.) ()
- 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 ()
- Şimdi Şimdi yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin (30 sn. anlamlı bir cümle: 1puan). ()
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dk, kenar sayısı tam şekil için 1 puan). ()



EK- 8

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 uzaklaşamadığınız 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"/>

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bu görüşme, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. Lütfen bütün soruları sorunuz. Hastanın CDR'sini saptamak için gerekli olan ek sorular da sorunuz. Lütfen ek sorular ile ilgili bilgileri not ediniz.

Bilgi Veren İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunu var mı? Evet Hayır
- 1a. Evet ise, bu her gün görülen bir sorun mudur (ara sıra görülenin tersi olarak)? Evet Hayır
2. Yakın geçmişteki olayları hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
3. Nesnelerin kısa bir listesini (alışveriş) hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
4. Son bir yıl boyunca bellekte biraz düşüş oldu mu? Evet Hayır
5. Belleği, bir kaç yıl önceki gündelik yaşam faaliyetlerini (ya da emeklilik öncesi faaliyetlerini) etkileyecek derecede bozuldu mu? (ailenin ve arkadaşların görüşü) Evet Hayır
6. Önemli bir olayı (örn. gezi, parti, aile düğünü) olaydan sonraki bir kaç hafta içinde tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
7. Önemli bir olayla yakından ilişkili ayrıntıları unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
8. Uzak geçmişe ait önemli bilgileri (örn., doğum tarihi, evlenme tarihi, çalıştığı yer) tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
9. Bana onun yaşamında yakın zamanda olmuş, hatırlaması gereken bazı olaylardan söz ediniz. (Daha sonra test etmek için olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, olayın süresi ne kadardı, ne zaman sona erdi ve hasta ile katılımcılar araya nasıl gittiler gibi ayrıntılar almız.)
 1 hafta içinde: _____

 1 ay içinde: _____

10. Ne zaman doğdu? _____
11. Nerede doğdu? _____
12. Son devam ettiği okul hangisiydi? _____
 İsim _____
 Yer _____
 Sınıf _____
13. Esas mesleği/işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
14. Son önemli işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
15. Kendisi (ya da eşi) ne zaman ve niçin emekli oldu? _____

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Oryantasyon Soruları:

Aşağıdakileri hangi sıklıkla doğru olarak bilir:

1. Ayın kaçı olduğu?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

2. Ay?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

3. Yıl?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

4. Haftanın günü?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

5. Zamanları ilişkilendirmede güçlük eker mi (birbirine göre gerçekleşen olaylar için)?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

6. Tanıdığı sokaklarda yolunu bulabilir mi?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

7. Dışarıda, komşu çevresinde, bir yerden ötekine giderken hangi sıklıkta yolunu bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

8. Evin içinde yolunu hangi sıklıkla bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası**Bilgi Veren İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:**

1. Genel olarak, onun şimdiki sorun çözme becerilerini derecelendirmeniz gerekse, nasıl değerlendirirsiniz:

- Her zaman olduğu kadar iyi
 İyi, ama daha önceki kadar iyi değil
 Fena değil
 Zayıf
 Hiç beceri yok

2. Küçük miktarlarla para hesabını başarma (örn., para bozma, küçük bir bahşij bırakma) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok
 Biraz Kayıp
 Ciddi Kayıp

3. Evin hesaplarını doğru biçimde idare edebilme (örn., çek defterinin dengesini tutturma, faturaları ödeme) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok
 Biraz Kayıp
 Ciddi Kayıp

4. Evdeki bir acil durumla baş edebilir mi (örn., su borusu kaçağı, küçük bir yangın)?

- Daha önce olduğu gibi
 Düşünme güçlüğü nedeniyle öncekinden daha kötü
 Öncekinden daha kötü, başka nedenle (neden) _____

5. Durumları ve açıklamaları anlayabilir mi?

- Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

6. Sosyal ortamlarda ve öteki kişilerle ilişkilerde uygun biçimde [yani, her zaman (hastalık öncesi) olduğu gibi] davranır mı*?

- Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

*Bu soru davranışı ölçer, görüntüyü değil.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev Dışı Faaliyet Soruları:

Mesleki

1. Hasta hâlâ çalışıyor mu? Evet Hayır Uygulanamaz
Uygulanamaz ise, soru 4'e geçiniz
Evet ise, soru 3'e geçiniz
Hayır ise, soru 2'ye geçiniz
2. Bellek ya da düşünce sorunları, emekliye ayrılma kararına katkıda bulundu mu? (Soru 4'e geçiniz) Evet Hayır Bilmiyor
3. Bellek ya da düşünce sorunları nedeniyle hasta işinde önemli zorluklar yaşıyor mu?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman Bazı zamanlar Zamanın çoğunda Bilmiyor

Sosyal

4. Hiç araba kullanmış mı? Evet Hayır
Şimdi araba kullanıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, bunun nedeni bellek ya da düşünce sorunları mı? Evet Hayır
5. Hâlâ araba kullanıyorsa, düşünce zayıflığına bağlı sorunlar ya da riskler var mı? Evet Hayır
- *6. İhtiyaçlar için yardımsız olarak alışveriş yapabilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman Bazı zamanlar Zamanın çoğunda Bilmiyor
(Herhangi bir alışveriş sırasında kendisine eşlik edilmesi gerekiyor) (Sınırlı sayıda nesneler için alışveriş, nesnelere taksir alır ya da gerekli nesnelere ulaşır)
7. Evin dışındaki faaliyetleri yardımsız olarak gerçekleştirebilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman Bazı zamanlar Zamanın çoğunda Bilmiyor
(Genellikle faaliyetleri yardımsız yapamaz) (Sınırlı ve/veya gıdalarla örneğin, camiye ya da toplantılara yitimsiz katılım; gıda ile ilgili talimatları takip eder) (Faaliyetlere sınırlı katılım, örneğin, ay vizesi)
8. Aile evinin dışındaki toplumsal işlevlere alınmıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, neden alınmıyor? _____
9. Hastanın davranışlarını tesadüfen gözleyen biri, onun hasta olduğunu düşünür mü? Evet Hayır
10. Bakımverindeyse, sosyal işlevlere iyi katılıyor mu (düşünme)? Evet Hayır

ÖNEMLİ:

Hastanın ev dışı faaliyetlerindeki bozulmasını derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?

Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev Dışı Faaliyetler: Camiye gitmek, arkadaşları ya da akrabaları ziyaret, siyasi faaliyetler, meslek odası gibi mesleki örgütler, öteki mesleki gruplar, sosyal kulüpler, hizmet örgütleri, eğitim programları gibi.

*Lütfen, eğer hastanın bu alandaki işlev görme düzeyini netleştirmek için gerekiyorsa, notlar ekleyiniz.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev ve Hobiler Soruları:

- 1a. Ev işlerini başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 1b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

- 2a. Hobileri başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 2b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

3. Bakım evindeyse, artık iyi yapmadığı şeyler nelerdir (Ev ve hobiler)? _____

Günlük Faaliyetler (Blessed Scale for Dementia):

- | | Kayıp Yok
0 | 0.5 | Ciddi Kayıp
1 |
|--|----------------|-----|------------------|
| 4. Ev işi görevlerini başarma becerisi | | | |
| Lütfen anlatın: _____
_____ | | | |

5. Ev işlerini hangi düzeyde başarabilir:
(Birini seçiniz, bilgi verene doğrudan soru sormak gerekmez.)

- Anlamli işlev yok.
(Yatak yapma gibi basit faaliyetleri, ancak yakından nezaret edilirse gerçekleştirilebilir)
- Yalnızca sınırlı faaliyetlerde işlevler.
(Biraz nezaret edilerek, bulaşıkları kabul edilebilir temizlikte yıkar; sofa hazırlar)
- Bazı faaliyetlerde bağımsız işlevler.
(Elektrik süpürgesi gibi araçları çalıştırabilir; basit yemekleri hazırlar)
- Her zamanki faaliyetlerde işlevler var, fakat her zamanki düzeyde değil.
- Her zamanki faaliyetlerde normal işlev.

ÖNEMLİ:

Hastanın EV VE HOBİLERDEKİ yetersizliğini derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?
Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev işi Görevleri: Yemek pişirme, çamaşır yıkama, temizlik, manav alışverişi, çöprü atma, bahçe işi, basit bakımları sürdürme ve temel ev tamirleri gibi.

Hobiler: Dikiş, resim yapma, elişi, okuma, eğlence, fotoğraf, bahçecilik, tiyatroya ya da konsere gitme, ağaççileri, spor yapma.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Kişisel Bakım Soruları:

*Aşağıdaki alanlarda zihinsel becerisi hakkındaki tahminleriniz nedir:

	Yardımsız	Arasıra düğmeleri yanlış ilikler, vb.	Yanlış surlama, sıklıkla nezneleri unuttur	Giyinemez
A. Elbise giyme (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3
				Daima ya da hemen hemen daima yardıma ihtiyaç duyar
	Yardımsız	Desteğe ihtiyaç duyar	Bazen yardıma ihtiyaç duyar	
B. Yıkama, giyim kuşam	0	1	2	3
				Bütünüyle beslenmesi gerek
	Temiz; uygun araçlar	Dağınık; kaşıkla	Yalnızca katılar	
C. Yeme alışkanlıkları	0	1	2	3
				İdrar ve gaita tutamama
	Normal tam kontrol	Ara sıra yatağını ıslatır	Sıklıkla yatağını ıslatır	
D. Sfinkter kontrolü (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3

* Teşvik edilmezse bile, hastanın kişisel bakımını daha önceki düzeye göre yetersizleşmiş ise 1 numaralı kutunun işaretlenmesi düşünülebilir.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunuz var mı? Evet Hayır
2. Biraz önce (eşiniz, vb) bana son zamanlarda yaşadığımız bazı olaylardan söz etti. Bana bunlarla ilgili bir şeyler anlatır mısınız? (Gerekirse olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, ne kadar sürdüğü, ne zaman sona erdiği ve hasta ile öteki katılımcıların araya nasıl gittiği gibi ayrıntıları hatırlatınız.)

1 hafta içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____

0.5 _____

0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

1 ay içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____

0.5 _____

0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

3. Size, bir kaç dakika süreyle hatırd tutmanız için bir isim ve adres vereceğim. Bu isim ve adresi benden sonra tekrarlayın: (Doğru biçimde tekrar edene kadar veya en fazla üç deneme boyunca ifadeyi tekrarlayın).

Öğeler	1	2	3	4	5
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Her denemede, doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

4. Ne zaman doğdunuz? _____
5. Nerede doğdunuz? _____
6. Son devam ettiğiniz okul hangisiydi?
İsim _____
Yer _____ Sınıf _____
7. Esas mesleğiniz/işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
8. Son önemli işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
9. Ne zaman ve niçin emekli oldunuz (ya da eşiniz ne zaman ve niçin emekli oldu)? _____
10. Sizden hatırlamanızı istediğim isim ve adresi tekrarlayın:

Öğeler	1	2	3	4	5
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Oryantasyon Soruları:

Her bir soru için hastanın cevaplarını sözcük sözcük kaydediniz

1. Bugünün tarihi nedir? Doğru Doğru değil

2. Bugün haftanın hangi günü? Doğru Doğru değil

3. Hangi aydayız? Doğru Doğru değil

4. Hangi yıldayız? Doğru Doğru değil

5. Bu yerin adı ne? Doğru Doğru değil

6. Hangi şehir ya da kasabadayız? Doğru Doğru değil

7. Saat kaç? Doğru Doğru değil

8. Hasta, bilgi verenin kim olduğunu biliyor mu (sizin yargınıza göre)? Doğru Doğru değil

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:

Talimat: Eğer hastanın başlangıçtaki cevabına 0 derece verilemiyorsa, hastanın sorunu en iyi nasıl anladığımı belirlemek üzere konu üzerinde ısrar edin. En yakın cevabı daire içine alın.

Benzerlikler:

Örnek: "Bir kurşun kalemle tükenmez kalem arasındaki benzerlik nedir?" (yazı aletleri)

"Şu nesneler arasındaki benzerlik nedir?" Hasta'nın Cevabı

1. şalgam.....karnabahar _____
(0 = sebzeler)
(1 = yenilebilir besinler, canlılar, pişirilebilir, vb)
(2 = ilişkisiz, farklılıklar, satın alınır)
2. çalışma masası.....kitaphık _____
(0 = mobilya, büro mobilyası; ikisinde de kitap olur)
(1 = tahtadan, ayaklar)
(2 = ilişkili değil, farklılıklar)

Farklılıklar:

Örnek: "Şeker ile sirke arasında ne fark vardır?" (tatlıya karşı ekşi)

"Şu nesneler arasında ne fark vardır?"

3. yalan.....hata _____
(0 = biri istemli, biri istemsiz)
(1 = biri kötü, öteki iyi – ya da yalnızca birini açıkladıysa)
(2 = başka herhangi bir şey, benzerlikler)
4. nehir.....kanal _____
(0 = doğal-yapay)
(2 = başka herhangi bir şey)

Hesaplamalar:

5. Bir lirada kaç kuruş var? Doğru Doğru değil
6. 6.75 TL içinde kaç tane 25 kuruş var? Doğru Doğru değil
7. 20'den 3'ü çıkar, her yeni sayıdan üç çıkararak bitene kadar devam et. Doğru Doğru değil

Yargılama:

8. Yabancı bir şehre gittiğinizde, görmek istediğiniz bir arkadaşınızın yerini nasıl bulursunuz?
(0 = telefon rehberine bakma, rehber bulmak için postaneye gitme; ortak bir arkadaşını arama)
(1 = polise sorma, santral arama (Genellikle adres vermez)
(2 = açık yanıt yok)
9. Yetersizlik, yaşamdaki durumu ve neden müayene edilmekte olduğumu anlaması konusunda hastanın değerlendirmesi (kapsanmış olabilir, fakat burada derecelendirin):
 İlgörüsü iyi İlgörüsü kısmi İlgörüsü zayıf

Subject Initials _____

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
-------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Bozukluk					Ciddi 3
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2		
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsz unutkanlık	Hafif aşkır unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "salm" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalmış; yeni materyal hızla kayboluyor		Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oyantasyon	Tümüyle oyanite	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oyanite	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante		Yalnızca kişilere oyanite
Yargılama & Sorun çözme	Gündelik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işleri iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansını ile ilişkili yargılamalar iyi	Sorunları çözmeye, benzerlikleri ve farklılıkları tanımlamada hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk		Yargılama yapamıyor ve sorun gözlemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İste, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev görmüyor; yüzysel bir bakışta normal görünüyor	Evin dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş		Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülebilecek kadar hasta görünüyor
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşkır bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgisiz son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor		Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yetenik		Gayretle getirmesi gerekiyor	Ebiase giyme, hijyen, kişisel eşyalarını bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor		Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçıyor

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alııldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.

EK- 10

FRONTAL DAVRANIŞ ENVANTERİ (FBI)

Hastanın Adı-Soyadı : **Tarih :**/...../.....

Cinsiyeti : Kadın **Yaşı :** **Eğitim Düzeyi :** Okuryazar değil
 Erkek İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Hasta Yakınının İsmi : **Hastaya Yakınlığı :**

Görüşmecisi : **Tanı :**

Hasta yakınına davranış ve kişilikte bir değişiklik olup olmadığını aradığınızı izah edin. Bu soruları hasta yakınına hastanın olmadığı bir ortamda sorun. Gerekliğinde sorularınızı ayrıntılandırın. Her sorunun sonunda davranışsal değişikliklerin boyutlarını sorun ve öyle puanlayın: 0 = yok; 1 = hafif, seyrek; 2 = orta derecede; 3 = ağır, çoğu zaman.

- 1. Apati:** Günlük aktivitelerine ve arkadaşlarına olan ilgisini kayıp mı etti, yoksa başkalarıyla görüşme ya da bir şeyler yapmayla ilgileniyor mu?

- 2. Aspontanite:** Bir şeyler yapmaya kendiliğinden başlıyor mu, yoksa istenmesi mi gerekiyor?

- 3. Aldırışsızlık, Emosyonel Küntlük:** Neşe ve üzüntü vesilelerine eskisi gibi tepki veriyor mu, yoksa duygusal tepki verme yeteneğini kaybetti mi?

- 4. Esnek Olamama:** Gerekliğinde düşüncesini değiştirebiliyor mu, yoksa son zamanlarda inatçı ve katı mı görünüyor?

- 5. Kişisel İhmal:** Kişisel bakım, temizlik ve görünüşüne, hijyenine eskisi gibi özeniyor mu, yoksa yıkanmayı veya çamaşırını değiştirmeyi ihmal mi ediyor?

- 6. Dezorganizasyon:** Karmaşık bir işi planlayıp organize edebiliyor mu, yoksa dikkati kolaylıkla mı çelinebiliyor, sebatsızlık gösteriyor ve başladığı bir işi bitirmeden mi bırakıyor ?

- 7. Dikkatsizlik:** Olup bitenlere dikkat edebiliyor mu, yoksa bir yerden sonra kaçıyor veya hiç mi izlemiyor?

- 8. İlgörü Kaybı:** Her hangi bir sorunun veya değişikliğin farkına varıyor mu, yoksa farkında değilmiş gibi görünüyor veya söylendiğinde bunları inkar mı ediyor?

- 9. Logopeni:** Eskisi gibi konuşkan mı, yoksa konuşması belirgin düzeyde azaldı mı?

- 10. Verbal Apraksi:** Berrak bir şekilde mi konuşuyor, yoksa konuşma sırasında hatalar yapıyor mu? Konuşmasında peltekleşme veya tereddüt var mı?

_____ **Negatif Davranış Skoru**

- 11. Perseverasyonlar, Obsesyonlar:** Hareketlerini veya sözlerini tekrarlıyor yani bunlarda perseverasyonlar gösteriyor mu? Obsesif, takıntılı rutinler veya davranışlar sergiliyor mu, yoksa zaten daima eskiden beri katı adetleri olan ı bir kişi miydi?

- 12. İrritabilite:** Huysuz, kolay öfkelenir bir kişi mi oldu, yoksa stres veya engellenmeye karşı eskisi gibi aynı tepkiyi mi veriyor?

- 13. Aşırı Şakacılık:** Aşırı düzeyde veya incitici şekilde veya yanlış zamanlarda mı şaka yapıyor, yoksa zaten şakacı ya da şaka anlayışı tuhaf bir kişi miydi?

- 14. Muhakeme Kusuru:** Karar alırken veya bir durumu değerlendirirken, örneğin araba kullanırken, muhakemesi iyi mi, yoksa sorumsuz, ihmalkar veya muhakeme bozukluğu sergiler şekilde mi davranıyor?

- 15. İstifleme:** Aşırı biçimde eşya istifleyen ve parasını sakınan biri mi oldu, yoksa biriktirme alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik yok mu?

- 16. Uygunsuzluk:** Sosyal kurallara uyuyor mu, yoksa kabul edilebilir olmayan şeyler söylüyor veya yapıyor mu? Kaba ya da çocuksu davranıyor mu?

- 17. Dürtüsellik:** Sonuçlarını düşünmeden, ani, dürtüsel şeyler söylüyor ya da yapıyor mu, yoksa önceden düşünüp mü davranıyor?

- 18. Huzursuzluk:** Huzursuzluk gösteriyor veya amaçsızca dolanıyor mu, yoksa faaliyet düzeyi normal mi?

- 19. Saldırganlık:** Saldırganlık gösteriyor mu, kimseye bağırıyor veya kimseyi fiziksel olarak hırpaladı mı, yoksa bu açıdan bir değişiklik yok mu?

- 20. Hiperoralite:** Gözünün önündeki her şeyi ayırır bir şekilde yiyip içiyor, yeni beslenme alışkanlıklar geliştiriyor, hatta ağızına yenilmeyecek nesnelere tıktığı oluyor mu, yoksa her zaman obur biri miydi?

- 21. Hiperseksüalite:** Cinsel davranışı alışılmadık veya aşırı bir hale mi geldi (bunun içinde konuşma tarzı veya ortalıkta soyunma olabilir), yoksa bu açıdan bir değişiklik yok mu?

- 22. Kullanma Davranışı:** Gözünün önündeki, ulaşabileceği nesnelere dokunmak, bunları hissetmek, tutmak ihtiyacı içindeymiş ve istemiş gibi mi davranıyor, yoksa ellerine hakim olabiliyor mu?

- 23. Enkontinans:** Altını ıslattığı veya kirlettiği oluyor mu, yoksa sadece idrar yolu enfeksiyonu, çocuk doğurma veya prostat ile açıklanabilecek sorunları mı var?

- 24. Yabancı El:** Ellerinden herhangi birini kullanmakla ilgili bir problemi var mı? Bir eli diğer eliyle yapmakta olduğu işe karşıyor mu (artrit, travma, felç gibi durumları ekarte ederek)?

_____ **Disinhibisyon Skoru**

Toplam Skor : _____

EK- 11

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
Cinsiyeti : Kadın Erkek Yaşı : Okuryazar: Kaç yıl okula gitti?
Son mezuniyeti İlkokul Ortaokul Lise Üniversite
Hasta Yakınının İsmi : Hastaya Yakınlığı :
Görüşmeci : Tanı :

Nöropsikiyatrik Özellikler	Uygun Değil	Hayır	Sıklık (S)				Şiddet (Ş)			Sıklık X Şiddet (SXŞ)	Sıkıntı				
			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
Elastasyon / 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 kuşkulması 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 sonunda "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 tasarladıklarına 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 yaratmıyorlar
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 sonunda "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 yaratmıyorlar
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 harfimi 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 direnci mi gösteriyor?
E	H	4. Hastanın idare edilmesini güçleştiren başka davranışları var mı?
E	H	5. Ofkeyle 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 davranışları 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 davranışları 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 harfimi 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 küçüldüğü, 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 davranışları 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 kastedmiyorum. 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 gülme 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. Çımdikleme 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 görülmüyor 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 sonunda "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. Alışlagelen durumuyla kıyaslandığında hasta daha az müşfik veya duygulanımını 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 yapmayla ilgilenmediğini 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 aşikar; 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 aşikar 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 söylenilmemesi veya yapılmaması 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 sonunda "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 söylenmemesi 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 aşikar 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 kolaylıkta 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 olmadığı.

..... 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 öfkelenecek 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 denetlenebiliyor
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 gelinmesi mümkün
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 güçlü mü 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	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 sıkacak 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 yakınlarının 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 yakınlarının 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	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 tıkıştırmak 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 sormadığımız 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 ne 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 beslenme değişiklikleri 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

EK- 12**QoL-AD**

Fiziksel Sağlık	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Enerji	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Modunuz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Yaşam durumu	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Hafıza	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Aile	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Evlilik	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Arkadaşlık	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Genel durumunuz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Evin çevresinde tek başına yön bulma yeteneğiniz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Hobilerinizdeki yeteneğiniz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Para ile ilişkiniz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel
Genel yaşam durumunuz	Zayıf	Orta	İyi	Mükemmel

11. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.8225
Konu : Etik Kurulu Kararı

27/02/2019

Sayın Feyza Doğan Özdamar

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğumuz "Alzheimer Hastalığı'nda Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Uzun Dönemde Kliniğe Etkisi" isimli başvurumuz 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 27.02.2019 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Evrakın <https://obyv.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden A60054EAX0 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinçler Cad. No.19 Kavacak Kısıyığı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Hastalığı'nda Tekrarlı Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Uzun Dönemde Kliniğe Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Feyza Doğan Özdamar			
	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			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Karar Bilgileri
Karar No: 182 **Tarih: 22/02/2019**
Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" 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
			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. 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"/>	
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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi 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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi 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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	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"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı:	FEYZA	Soyadı:	DOĞAN ÖZDAMAR
Doğum Yeri:	LUDWIGSBURG	Doğum Tarihi:	24.07.1991
Uyruğu:	ALMANYA FEDERAL CUMHURİYETİ	TC Kimlik No	
e-mail:	fozdamar@medipol.edu.tr	Telefon:	05456097718

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017 - halen
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2010 - 2014
Lise	Kağıthane Anadolu Lisesi FriedrichSchiller Gymnasium	2008 - 2010 2006 - 2008

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017 - halen
Fizyoterapist	Evim Gibi Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	2015 - 2016

Yabancı Dil

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
Almanca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Fransızca	Zayıf	Zayıf	Zayıf
İspanyolca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	87,5							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71,79337	74,92949	71,75071

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

