

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KEMAL AKPINAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU

DENİZLİ-2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KEMAL AKPINAR

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU**

DENİZLİ - 2019

Prof. Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu danışmanlığında Dr. Kemal Akpınar tarafından yapılan “Tedaviye Dirençli Depresyonda Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Etkinliği” başlıklı tez çalışması 20/05/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU

ÜYE

Prof. Dr. Duru KUZUGÜDENLİOĞLU ULUSOY

ÜYE

Doç. Dr. Selim TÜMKAYA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 19/09/2019

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Psikiyatri Anabilim Dalında aldığım eğitimim boyunca ilgi ve desteğini aldığım, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞÇİ'ye, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç.Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç.Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Öğr. Üyesi Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU'ya, Öğr. Üyesi Dr. Bengü YÜCENS'e eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim.

Tıpta uzmanlık eğitimimin ilk on beş ayını geçirdiğim Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim.

TMS uygulamaları konusunda sonsuz yardımseverliği ile bana destek olan Psikiyatri Hemşiresi Kıymet SARIÇAY'a, tezimin istatistik çalışmaları konusunda bana destek olan Dr. Hande ŞENOL'a, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince destek ve anlayışlarından dolayı hemşirelerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Kadriye AKPINAR'a ve hayatımıza anlam katan biricik oğlum Eren'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VII
TABLolar ÇİZELGESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU	4
TANIM	4
TARİHÇE	4
EPİDEMİYOLOJİ.....	6
OLUŞ NEDENLERİ	7
1.GENETİK ETKENLER	8
2.BİYOLOJİK ETKENLER	8
BİYOLOJİK AMİNLER	9
NÖROENDOKRİN SİSTEM	12
3.PSİKOSOSYAL ETKENLER	13
TANI VE KLİNİK GÖRÜNÜM	15
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİ.....	18
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS)	23
TANIM	23
TARİHÇE	23
TMS ÇALIŞMA PRANSİBİ	23
MDB'DE ETKİ MEKANİZMASI	25
MDB'DE TMS'İN ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR.....	27
TMS VE DİĞER KULLANIM ALANLARI	29
TMS TEDAVİSİNDE KONTRENDİKASYONLAR VE YAN ETKİLER	29
TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TMS	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
ÖRNEKLEM	32
ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ:.....	32

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ	33
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	33
TMS VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ	34
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	37
SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	37
HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D).....	37
MONTGOMERY-ASPERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADRS).....	38
BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)	38
HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-A)	39
TEDAVİYE YANITIN BELİRLENMESİ.....	39
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	39
BULGULAR.....	41
SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	41
KLİNİK VE FARMAKOLOJİK VERİLER	42
GRUPLARIN TAKİP SÜREÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	45
YAN ETKİLERE DAİR BULGULAR.....	52
TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	62
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	78
Ek 1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	78
Ek 2:HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	79
Ek 3: MONTGOMERY-ASPERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ	82
Ek 4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	87
Ek 5: HAMİLTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	90
Ek 6: PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ.....	92

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Çalışma Şeması	34
Şekil 2. Örnek TMS Uygulaması	35
Şekil 3. Örnek Taklit TMS Uygulaması.....	36
Şekil 4. TMS Uyarım Parametreleri.....	37
Şekil 5. Grupların HAM-D Puan Karşılaştırmaları.....	48
Şekil 6. Grupların BDÖ Puan Karşılaştırmaları.....	48

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1. Majör Depresif Bozukluk İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri	5
Tablo 2. Hastaların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları.....	41
Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Özellikleri	42
Tablo 4. Grupların Klinik Özellikleri	43
Tablo 5. Grupların Farmakolojik Tedavi Özellikleri.....	44
Tablo 6. Grupların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları	44
Tablo 7. Grupların Kendi İçlerinde Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 8. Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	47
Tablo 9. Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişim Farkları.....	50
Tablo 10. Grupların HAM-D'ye Göre Yanıt Değişimleri.....	51
Tablo 11. Grupların HAM-D'ye Göre Remisyon Oranları	51
Tablo 12. Yan Etkiler.....	52

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CERB1	: Camp Response Element-Binding Protein 1
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DBS	: Derin Beyin Stimülasyonu
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektro Konvülsif Tedavi
FDA	: Food And Drug Administration
GR	: Glukokortikoid Reseptör
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseni
HHT	: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Ekseni
İME	: İstirahat Motor Eşiği
KSS	: Kortikal Sessiz Süre
MADRS	: Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği
MAO-A	: Monoamin Oksidaz A
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MDB	: Major Depresyon Bozukluğu
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
NASSA	: Noradrenarjik Ve Seçici Serotonerjik Antidepresanlar
NDGİ	: Noradrenalin Ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
rTMS	: Tekrarlayan Transkranial Manyetik Stimülasyon
SCL6A4	: Depresyonda Serotonin Taşıyıcı Gen
SERT	: Serotonin Taşıyıcısı
SGİ	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü

- SNGİ** : Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
STAR*D : Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression
TAD : Trisiklik Antidepresanlar
tDAS : Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu
TDD : Tedaviye Dirençli Depresyon
TMS : Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
VMPFK : Ventromedial Prefrontal Korteks
VSS : Vagus Sinir Stimülasyonu
WHO : World Health Organization
5-HIAA : 5-Hidroksiindolasetik Asit
5-HT : Serotonin (5-Hidroksitriptamin)

ÖZET

Tedaviye dirençli depresyonda transkranyal manyetik stimülasyonun etkinliği

Dr. Kemal Akpınar

Transkranyal manyetik stimülasyonun (TMS) tedaviye dirençli depresyon (TDD) sağaltımında son yıllarda yaygınlığı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı TDD olgularında TMS'nin depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtilerine etkinliğini araştırmaktır. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)'ne göre hafif/orta derecede major depresyon bozukluğu tanısı konan, en az 8 hafta yeterli dozda biri SGI, diğeri SNGİ grubundan olmak üzere en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtızlık kararı verilen 38 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) 20 seans TMS ve 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede tedavi öncesi, çapraz geçiş aşaması olan tedavi ortasında ve tedavi sonunda olmak üzere üç kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği (MADRS), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür. Çalışmanın çapraz geçiş aşamasında, bir grup sadece 20 seans TMS, diğeri grup sadece 20 seans taklit-TMS aldığında hastalar değerlendirilmiştir. Aktif uyarım alan grupta HAM-D ve HAM-A ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak BDÖ ölçeğindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Taklit uyarım alan grupta MADRS, BDÖ ve HAM-A ölçeklerinde anlamlı azalma varken, HAM-D ölçeğindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında HAM-D'ye göre aktif uyarım alan grupta taklit alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu azalma MADRS ölçeğinde yine gerçek uyarım lehine olmasına rağmen sonuç anlamlı bulunmamıştır. BDÖ ve HAM-A ölçek puanları taklit uyarım alan grupta daha fazla düşmüş, ancak istatistiksel

olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Çalışmanın son aşamasında ise her iki grupta da tüm ölçek ve alt ölçeklerde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. HAM-D'ye göre 38 olgunun %63' tedaviye yanıt göstermiş, %15'i kısmen yanıt vermiş ve %42'si de remisyona ulaşmıştır. Bu alışma randomize çift kör taklit kontrollü çapraz geçişli şekliyle, TMS'nin taklit-TMS'ye üstün olduğunu, tedaviye dirençli depresyon hastalarında farmakoterapiye eklenmesiyle klinik olarak önemli düzeyde iyileşme sağladığını ve eşlik eden anksiyete belirtilerine faydalı olduğunu ortaya koymuştur. Ancak rneklem sayısının daha fazla olduğu, farklı depresyon alt gruplarında ve takip çalışmalarıyla desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: tedaviye dirençli depresyon, tedaviye ekleme, transkraniyal manyetik stimülasyon, ift kr taklit kontrollü çapraz geçişli

ABSTRACT

Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression

Dr. Kemal Akpınar

The use of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has been increasing in the treatment of treatment-resistant depression (TRD) in recent years. The aim of this study is to investigate the efficacy of TMS in depression and comorbid anxiety symptoms in TRD cases. The study was performed on 38 patients with mild/moderate major depression disorder according to DSM-5 criteria and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Department of Psychiatry. The patients were not responding to treatment despite the use of at least two antidepressants at least 8 weeks in a sufficient dose, one in the SSRIs and the other in the SNRIs. Patients were randomized into two groups. The patients were subjected to double-blind and crossover to the left dorsolateral prefrontal cortex with high frequency (10 Hz) 20 sessions of TMS and 20 sessions of sham. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery-Asperg Depression Scale (MADRS), Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) were used in all evaluations. The patients continued taking their current psychotropic medications with no change throughout the study. At the crossing stage of the study, patients were evaluated only when the TMS received 20 sessions of TMS, while the other group received only 20 sessions. HAM-D and HAM-A scales were significantly decreased in the group receiving active stimulation. However, the decrease in the BDI scale was not statistically significant. There was a significant decrease in MADRS, BDI and HAM-A scales in the sham stimulated group but the decrease in HAM-D scale was not statistically significant. When the groups were compared with each other, a statistically significant decrease was observed in the group receiving active stimulation according to HAM-D compared to the group that receiving sham. Although this decrease was in favor of active stimulation on MADRS scale, the result was not found to be significant. BDI and HAM-A scale scores decreased in the group receiving sham, but not statistically significant. At the end of the study, significant decreases were

observed in all scales and subscales in both groups. According to HAM-D, 63% of 38 patients responded to treatment, 15% had partially responded and 42% had remission. This randomized double-blind sham-controlled crossover study shows that TMS is superior to sham, clinically significant improvement with addition to pharmacotherapy in treatment-resistant depression patients, and useful for comorbid anxiety symptoms. However, there is a need for extensive studies supported by different depression subgroups and follow-up studies.

Key words: Treatment Resistant Depression, add-on therapy, Transcranial Magnetic Stimulation, double-blind sham-controlled crossover

GİRİŞ

Major depresyon bozukluğu (MDB), sık görülen, yineleme ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği en yaygın duygudurum bozukluğudur (1,2,3). MDB, Dünya sağlık örgütü (World Health Organization, WHO)'ne göre 2015 yılında dünya nüfusunun % 4,4'üne karşılık gelen 300 milyondan fazla kişide depresyon bozukluğu olduğu raporlanmıştır (4). WHO verilerine göre 2020 yılında depresyonun ölüme yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olacağı, iş yaşamını etkileyen hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı ve dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı öngörülmektedir (5).

MDB olan hastalara doğru tanı konduğu takdirde bile hastaların yaklaşık yarısı tedaviden fayda görmektedir (6). Yakın zamanda yapılan STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) çalışmasında; dört agresif tedavi stratejisinden sonra bile olguların üçte birinin remisyona ulaşmadığı görülmüştür (7). Tedaviye dirençli depresyonun (TDD) ortak bir tanımı olmasa da “yeterli doz ve sürede en az iki farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermeme” durumu en kabul edilen tanımlamadır (8,9). TDD tedavi stratejileri arasında mevcut antidepresanı farklı gruptan bir antidepresan ile değiştirmek, güçlendirici ilaçlar (duygudurum düzenleyiciler, atipik antipsikotikler, tiroid hormonları, psikostimülanlar) eklemek ve Elektro Konvülsif Tedavi (EKT) gibi seçenekler yer alır. Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) tedavisi de TDD'de alternatif stratejilerden biridir (10,11).

TMS; 1985 yılında Barker ve ark.'ları tarafından bilim dünyasına kazandırılan, serebral korteks üzerinde noninvaziv olarak çalışılmasına imkân tanıyan, nörofizyolojik etki sağlayan bir araçtır (12). TMS, saçlı deri üzerine konumlandırılan bir bobin (*coil*) vasıtasıyla oluşturulan manyetik alan ile bobin altındaki beyin korteksinin uyarılması işlemidir. Bu uyarılma sırasında bobin altında fokal bir depolarizasyon oluşturulmakta ve bu depolarizasyon sinaptik yolla bağlantılı bölgelere yayılmaktadır (13). Oluşan manyetik alanın saçlı deri ve beyin dokusunu geçerken bu dokulara zarar vermediği ve elektrik direncine yol açmadığı bildirilmiştir (14,15). TMS tedavisinin terapötik etkinliğinin altında; verilen uyarının

yeri, şiddeti, frekansı, dalga formu (monofazik veya bifazik), akım yönü ve kullanılan manyetik alan, bobininin şekli ve bunlara bağlı olarak değişen nöral aktivite rol oynamaktadır (16). Düşük frekanslı protokoller serebral korteks üzerinde inhibitör etki oluştururken, yüksek frekanslı protokoller eksitator etki yapmaktadır (17).

TMS'nin klinik araştırmalar sırasında duygudurumu iyileştirici etkilerinin gözlenmesi üzerine, antidepresan etkilerinin olabileceği bildirilmiş ve nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için kullanımını gündeme gelmiştir (18). TMS'nin depresyonda nasıl çalıştığı ile ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöromodülatörlerin (dopamin vb) ve nörotrofik faktörlerin (BDNF vb) salınımında değişiklik, nöroplastisite, nörogenezis, kortikal eksitabilite ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir (19,20,21).

Her ne kadar bazı plasebo kontrollü çalışmalarda TMS'nin plaseboya üstünlüğü gösterilememiş (21) olsa da, yapılan plasebo kontrollü çalışmaların geneli TMS'yi depresyon tedavisinde ümit verici bulmaktadır (22,23,24). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin *Food and Drug Administration (FDA)* kurumu, 2008 yılında tıbbi tedaviye dirençli depresyon olgularında TMS tedavisine onay vermiştir (25). Çalışmalar TMS'nin güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu, ciddi bir yan etkisi olmadığını vurgulamaktadır (26). TMS uygulamalarının en sık görülen yan etkisi, hastaların yaklaşık dördte birinde görülen baş ağrısıdır. Seyrek görülmekle birlikte en ciddi yan etkisi epileptik nöbetlerdir. TMS'nin bilişsel işlevler üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmektedir (27,26).

Bu çalışma yeterli doz ve sürede (8 hafta), biri seçici serotonin geri alım inhibitörü (SGİ), diğeri serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNGİ) grubundan olmak üzere iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtızlık görülen hastaların tedaviye dirençli depresyon olarak tanımlandığı; halen en az 8 haftadır SNGİ kullanmakta olan iki hasta grubunda randomize, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) günde 2 defa toplam 20 Seans TMS ve günde 2 defa toplam 20 seans taklit (sham) TMS

uygulanmasının tedavide ve MDB'ye eşlik eden anksiyete belirtilerinde etkinliği olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır.

GENEL BİLGİLER

MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU

Tanım

Depresyon (çökkünlük); genel isteksizlik, ilgide azalması, eskiden zevk alınan şeylerden zevk alamama, yoğun mutsuzluk, umutsuzluk, suçluluk duyguları ile kendini gösteren, bununla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama veya ajitasyon, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı, uyku sorunları, iştah ve kiloda değişiklik, yineleyen ölüm veya intihar düşünceleri ile karakterize bir sendromdur (1,3).

DSM-5'e göre (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) MDB, en az iki hafta süren, çökkün duygudurum, ilgi ve zevk almada azalma, bilişsel değişiklikler, uyku ve iştahta düzensizlik gibi 9 maddelik semptom listesinden en az 5 tanesine sahip olmak şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 1) (28).

Tarihçe

Depresyon ve diğer duygudurum bozuklukları ile ilgili tanımlama ve sınıflandırma çabaları eski çağlara kadar uzanır. Babil, Eski Mısır, İbrani ve Çin kültürlerinde depresif (melankolik) ve manik durumlara ait betimlemelerden söz edilse de, bu tanımlamaları ilk kez sistematik şekilde yapan kişi Hipokrat (MÖ 460-357) olmuştur. Hipokrat'ın melankoliyi, 'kara safranın beyin üzerindeki etkisiyle ruhun kararması' şeklinde tanımlamasıyla ilk kez, akıl hastalığı ile beyin biyokimyası arasında bir ilişki de kurulmuştur. MS 150'lerde Aretaeus, "Kronik Hastalıkların Nedenleri ve Semptomları Üzerine" adlı kitabında melankolinin belirtilerinden bahsetmiştir. Galen'in (MS 131-200) melankolide genetik ve çevresel faktörlerin rolü üzerinde de durmuştur. İbni Sina (MS 980-1037) altta yatan kişilik özelliklerinin, mani ve melankoli gibi farklı uçların ortaya çıkmasındaki rolünü vurgularken; İbni İmam, babanın spermlerindeki bozuklukların mizaçla melankoli açıklamasına katarak, genetik faktörlerin rolüne değinmiştir (29,30).

Tablo 1. Majör Depresif Bozukluk İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

-
- A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek ya da zevk almada azalmadır.
- Not:** Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı belirtileri dâhil etmeyin.
1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (ör; üzüntülü ve boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) veya başkalarının gözlenen; günün çoğunda ve hemen her gün olan depresif duygudurumun bulunması (**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)
 2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemlenir.)
 3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (ör; bir ay içerisinde beden ağırlığının % 5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün iştahta azalma ya da artma (**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır.)
 4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
 5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlemlenebilir; yalnızca öznel olarak hissedilen yerinde duramama ya da yavaşlama duygusu değildir.)
 6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması
 7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrisal olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir)
 8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenen)
 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma
- B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz
- Not:** A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir majör depresif dönemi temsil eder.
- Not:** Önemli kayıp (Ör; yas, iflas, doğal afet sonrası kayıplar, önemli bir hastalık ya da engellilik) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen yoğun bir üzüntü duygusu, kayıpla ilgili ruminasyonlar, uykusuzluk, iştahta azalma ve kilo kaybı gibi depresif dönemi andırabilen belirtiler olabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılır ya da yaşanan kayba uygun bulunabilirse de önemli kayıp sonrasında ortaya çıkan normal tepkilere ek olarak bir majör depresif dönemin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu karar kişiden alınan öykü ve kayıp ile ilgili ifade edilen acının kültürel ölçüleri klinik olarak değerlendirilerek verilir.
- D. Major depresif dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrisal bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.
- Not:** Mani ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.
-

“Melankolinin Anatomisi” isimli eserin yazarı olan Robert Burton (1577-1639) eserinde yalnızlık, keyifsizlik, umutsuzluk, kendini küçümseme ve suçluluk duyguları gibi günümüz depresyon tanımına yakın belirtilerden bahsetmiştir (30). 18. yy’da mani sözcüğü ‘delilik’ ile eş anlam taşırken; melankoli de, temelde bir mantık ve düşünce bozukluğu olarak, delilik anlamında kullanılmaktaydı. Melankoli kavramı 19. yy başında, ‘belirli bir düşünce grubuna saplanıp kalma’ şeklinde, bir mantık ve düşünce bozukluğu gösteren, ‘kısmi’ bir delilik olarak düşünülmekteydi. Esquirol melankoli teriminin aşırı bir kederle ilişkili bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Delasiauve, ‘bu halin depresyon duygusunun sürekli ve aşırı olmasından ibaret olduğunu’ söyleyerek, ‘depresyon’ terimini teknik anlamda ilk kez kullanan yazarlardandır (29,31). Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) depresyonu bir semptom olarak değil depresif durumlar başlığı içinde bir kategori olarak kullanmıştır. Mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu ileri sürerek, bu rahatsızlığa “psikoz manyak depresif” adını vermiş ve hastalığın belirtileri, gidiş ve sonlanışı üzerinde durmuştur. Dualistik bir yaklaşımla depresyonu psikolojik ve biyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkanlar olarak sınıflandırmış ayrıca, endojen ve eksojen terimlerinin, ruhsal bozukluklarda kullanılmasını önermiştir. Kraepelin yaptığı sınıflandırmalar ile psikiyatride birleştirici bir rol oynamıştır (32,33). Adolf Mayer (1866-1950) psikobiyoloji kavramını oluşturarak, depresyonun gelişiminde psikolojik ve biyolojik faktörlerin katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (34:35). 1950 ve 60’lı yıllarda Leonhard, Angst, Perris ve Winokur, ‘bipolar gidişli’ manik-depresif hastalıktan farklı, ‘unipolar gidişli’ bir depresif bozukluktan söz etmişlerdir (29). Modern anlayış duygulanım bozukluklarını çok farklı psikolojik ve biyolojik süreçlerin en son ortak yolağı olarak kabul edilen kavramsal bir çerçeve geliştirmeye çalışmaktadır (32).

Epidemiyoloji

Depresyon, hastalığa bağlı yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biri olup tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır (36). Tüm dünyada yeti kaybı nedenleri arasında depresyon üçüncü sıradadır (37).

WHO verilerine göre 2015 yılında başta düşük gelirli ülkeler olmak üzere dünya nüfusunun % 4,4'üne karşılık gelen 300 milyondan fazla kişide depresyon

bozukluğu olduğu raporlanmıştır. Depresyon yaygınlığı kadınlarda % 5,1 erkeklerde % 3,6 olup yaşam boyu hastalanma riski kadınlarda % 20-26 erkeklerde % 8-12 olarak bulunmuştur. Depresyon yaygınlık oranları yaşla değişmekle birlikte yaşlılarda (55-74 yaş kadınlarda % 7,5 ve erkeklerde % 5,5) daha sık grlmektedir⁴. Depresyon veya depresif belirtilerin yaygınlığı özellikle kronik hastalığı olan kişilerde genel topluma göre daha yüksektir (38,39). Hastalığın kendisi, yüksek tıbbi maliyet, tatmin edici olmayan tıbbi bakım hizmeti ve doktor-hasta ilişkisi yetersizliği altta yatan nedenler arasındadır (40,41).

ABD’de yapılan çalışmada 2015 yılında, 18 yaş ve üstü yetişkinlerde 12 aylık major depresif nöbet yaygınlığı % 6,7 (16,1 milyon kişi), ağır depresif nöbet yaygınlığı ise % 4,3 (10,3 milyon kişi) olarak bulunmuştur (42).

Türkiye’de nöropsikiyatrik durumlar yeti yitimi içinde geçen yaşam yıllarının en sık nedenidir (% 31) ve yeti yitimi içinde geçen yılların nedenleri sıralamasında 20 sağlık durumunun 5 tanesinde ilk sırada depresyon (diğerleri sırasıyla alkol kullanım bozuklukları, şizofreni, bipolar afektif bozukluk ve Alzheimer ve diğer demanslar) yer alır (43).

Türkiye Kronik Hastalık Sıklığı Araştırması’na göre Türkiye’de depresyon bozukluğu yaygınlığı % 9,3 olup kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir (kadınlarda % 13,1, erkeklerde % 5) Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise major depresyon bozukluğu sıklığı % 7 (15-24 yaş grubu) ile % 13 (75 yaş ve üzeri) arasında değerismektedir (44).

Oluş Nedenleri

Depresyon, birçok etkenle ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Olumsuz ocukluk yaşantıları, stresli yaşam olayları, düşük benlik saygısı, zayıf sosyal ilişkiler gibi bileşenlerden oluşan psikososyal etkenler ile genetik faktörler ve kimsayal ileticilerdeki düzensizlikler gibi birçok etken depresyon etyolojisine katkıda bulunur (45,46). Bu nedenle depresyon bozukluklarının oluş nedenlerini genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler olarak üç ana başlık olarak incelemek mümkündür.

1. Genetik Etkenler

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları depresyonun ailesel geçiş sergilediğini göstermiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre tahmini % 37 oranında genetik geçiş gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca erken başlangıçlı ve yineleyici depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu düşünülmektedir(3,47,48).

Depresyonda serotonin taşıyıcı gen (SCL6A4), glutamaterjik genler, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) geni, monoamin oksidaz A (MAO-A) geni, glukokortikoid reseptör (GR) geni gibi ilişkili polimorfizmler bulunmuştur. Örneğin, serotonin taşıyıcı genin kısa aleline sahip olanlarda, uzun tipine sahip olanlara göre gen açılımı ve serotonin taşınımı yarı yarıya düşüktür. Çocukluk çağında olumsuz yaşantılara maruz kalmış kişiler eğer kısa aleli taşıyor ise süreçte çökkünlük ve özkıyım riski yükselmektedir. Ayrıca iki uzun alele sahip kişilerdeki depresif dönemlerin, serotonin geri alım inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği de gösterilmiştir (3,49,50).

Gen haritalama çalışmaları 2. kromozom üzerinde bulunan siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elemanı bağlayıcı protein (*cAMP response element-binding protein 1, CERBI*) gen lokusu ile depresyon arasında ilişki bulmuştur (1). Depresyon ile ilgili son zamanlarda yapılan bazı epigenetik çalışmalarda BDNF geninde ve SCL6A4 geninde DNA metilasyonu saptanmıştır (51).

Moleküler genetik adına yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarıyla; üzerinde görüş birliği sağlanan bir kalıtım kalıbı, hastalıktan sorumlu bir kromozom bölgesi ya da bir yatkınlık geni belirlenememiştir. Depresyon oluşumunda rol oynadığı düşünülen genler ve lokuslarının belirlenmesinin zor olmasının, birçok kompleks hastalıkta olduğu gibi, depresyonun da birçok genetik varyantın kombine etkisi sonucu ortaya çıkan bir poligenik bozukluk olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (52,53).

2. Biyolojik Etkenler

MDB'de araştırmalar monoamin nörotransmisyonu, ikincil haberci sistemleri, inflamasyon ve oksidatif değişiklikler, hipotalamohipofizer, adrenal ve tiroid eksen anormallikleri, vasküler değişiklikler ile azalmış nörogenezis ve nöroplastisite, nöral

ağ, sirkanyen ritim değişiklikleri ve uyku çalışmaları gibi pek çok alanda devam etmektedir (3,54,55).

Biyolojik Aminler

Serotonin

Serotonin sistemine ait nöronlar beynin tüm bölgelerini inerve eder. Limbik beyin bölgeleri (hipokampus, amigdala, temporal loblar) ve duyuşal iletide rol oynayan talamus en yoğun inerve edilen alanlardandır. Serotonin L-triptofandan sentezlenir, MAO-A ile 5-HIAA'e metabolize edilir. Serotonin sinaptik aralığa salındıktan sonra, serotinin taşıyıcı (SERT) tarafından geri alınır (56,57). Serotonin; duygudurum, uyku-uyanıklık, iştah, vücut ısısı, cinsel istek, metabolizma ve öfke kontrolü gibi işlevlerin düzenlenmesinde sorumludur. Depresyonda üzerinde en çok çalışılan ve adı geçen nörotransmitter serotonindir. Depresyonun nörobiyolojik açıklamasına yönelik birçok çalışmada "serotonin hipofonksiyonu"ndan söz edilir. Paraklorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyon oluşturması, serotonin sentez ve işlevlerini artıran triptofan ile seçici serotonin geri alım inhibitorlerinin (SGİ) antidepresan etki göstermesi, tedavi görmemiş hastalarda yapılan çalışmalarda trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmasında azalma olması, antidepresan tedavi sonrası serotonin reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması bu hipotezi destekleyen bulgulardandır (1,58). Ek olarak MDB hastalarında beyin omurilik sıvısında 5-HIAA'in düşük olduğu, monoamin yıkımında görevli MAO-A enzim etkinliğinin arttığı, serotonin öncülü L-triptofanın plazma yoğunluğunun düşük olduğu saptanmıştır (3,59). Ayrıca depresif hastalarda serotonin düzeyi dışında, serotonin reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişiklikler, SCL6A4 polimorfizmleri de serotonin varsayımını desteklemektedir. Postmortem çalışmalarda özkıyım sonucu ölen depresif vakalarda frontal kortekste 5-HT2 (Serotonin 2) reseptör sayısında artış olduğu, SCL6A4 geninin belli bir polimorfizmini taşıyanların erken yaşam streslerine daha duyarlı ve ileri yaşta depresyona daha yatkın olduğu bulunmuştur. Tüm bunlar serotoninin depresyonda farklı roller oynadığını, depresyonun serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da aşırılıkla açıklanamayacağını gösterir (54,56,59).

Noradrenalin

Beyindeki noradrenerjik nöronların yaklaşık yarısı dorsal pontaki locus coeruleus'tan köken alır, uzantılarını ise serebral korteks, hipotalamus, amigdala, hipokampus, talamus ve bazal ganglionlara gönderir (55). Noradrenalin etkilerini G-proteini bağlantılarına göre üç gruba ayrılan reseptörler yoluyla gösterir. Reseptörlerden $\alpha 1$ uyanıklık durumu, $\alpha 2$ presinaptik otoreseptör sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır. $\beta 1$ ve $\beta 2$ ise aktivatör niteliktedir. MSS'de bu sistemin aktivasyonu panik atak, anksiyete ve tremor oluştururken, etkinliğinin azalması depresyon gelişiminde rol alır. Noradrenerjik sistemin lezyonları dikkati sürdürme ve yöneltme yetisini de içeren prefrontal korteksin birçok fonksiyonunda da bozulmaya neden olur. Prefrontal korteks lezyonlarında ortaya çıkan belirtiler $\alpha 2$ adrenerjik reseptörleri uyaran ilaçların uygulanması ile düzelebilmektedir (46,30). Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seroleusta $\alpha 2$ reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur. Depresyonda, $\alpha 1$ adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayısı ve duyarlılığındaki azalma ve inhibitör etkili $\alpha 2$ adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve inhibitör $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları bilinmektedir (60,61).

Dopamin

Beyinde çoğu ventral mezensefalonda bulunan dopamin hücre gövdeleri MSS'ne yaygın bir biçimde projekte olur. Tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere dört farklı dopamin yolağı bulunur. Dopamin zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitterdir. Dopamin ayrıca öğrenme, duygu dışavurumu, motivasyon, konsantrasyon ve karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasında görevlidir. Depresyonda sıkça görülen anhedoni dopamin azalması ile ilişkilendirilir (61,62,63). Dopaminin depresyondaki rolüyle ilgili genel

kanı, psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha fazla olmak üzere dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir. Deney hayvanlarında depresyon tablosunda mezolimbik dopamin aktivitesi bozulmakta, antidepresan ilaç verilmesiyle birlikte dopamin transmisyonu artmaktadır. Serotonerjik nöronların da dolaylı bağlantılarla dopaminerjik nöronları, dopamin düzeyine göre inhibisyon ya da aktivasyon yönünde etkilediği düşünülmektedir (54). Dopamin ve depresyonla ilişkili iki yeni teori, depresyonda mezolimbik dopamin yolağının işlev bozukluğu ve de dopamin D1 reseptörünün depresyonda hipoaktif olabileceğidir (1).

Diğer Nörotransmitterler

Beyinde en yaygın uyarıcı nörotransmitter glutamattır. Glutamat öğrenme ve bellek, uyarıcı iletişim, aşırı uyarılma tepkisi (eksitotoksosite), hipoksi, iskemi ve epilepsi gibi birçok durumda rol alır. Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesi ve bunun nöron kaybı (eksitotoksosite) ile ilişkisi, depresyon tedavisinde glutamata etkileyen ajanların etkinliği, tedaviye direçli bazı MDB hastalarına verilen tek doz NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptör antagonisti olan ketaminin hızlı ve geniş bir antidepresan etki oluşturması, glutamat salınımını engelleyen ilaçların (lamotrijin, riluzol, lityum vb.) antidepresan özellikler sergilemesi gibi sonuçlar glutamatın depresyon etyolojisindeki yerine yönelik kanıtlar sunar (64,65).

GABA major bir inhibitör nörotransmitterdir. Depresif hastaların plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında kronik stresin GABA düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca antidepresanların GABA reseptörlerini upregüle etmesi de GABA'nın depresyondaki rolünü desteklemektedir (1).

Asetilkolin MSS'de yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik nöronların serotonin, noradrenalin, dopamin nöronları ile çift taraflı bağlantıları mevcuttur. Bazı depresif hastaların beyinlerinde asetilkolinin öncülü olan kolinin anormal düzeylerinin saptanması, kolinerjik ajanların sağlıklı bireylerde letarji, anerji ve psikomotor retardasyona yol açması, kolinerjik iletinin depresyonda artarken, manik durumlarda azaldığının öne sürülmesi asetilkolinin duygudurum bozukluklarının oluş nedenlerine katkıda bulunmaktadır (1,66).

Depresyon hastalarında başta BDNF olmak üzere nöroplastisitede etkin olduğu bilinen çeşitli nörotrofin düzeylerinin azaldığı ve tedaviyle normale dönebildiği de bilinmektedir (67,68).

Nöroendokrin Sistem

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksen

HHA eksen, tehdit algılarına karşı uyum yanıtının düzenlenmesi için aktive olur. Akut stress sonrası aktive olan HHA eksen sırasıyla kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve glukokortikoid salınımına neden olur. Glukokortikoidler bağışıklık yanıt, metabolizma, inflamasyon, çoğalma, hipokampal nörojenesis ve apoptozosu gibi birçok görev üstlenir (46,69). Ayrıca HHA eksen aktivasyonu duyuşsal işleme, uyarana alışma, bellek gibi bilişsel süreçlerin yanında ağrı ve uykuyu da düzenler (30,70).

Depresyondaki hastaların çoğunda HHA ekseninin fazla çalıştığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu hastalarda BOS CRH düzeyleri, plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif hastaların postmortem çalışmalarında hipotalamustaki CRH eksprese eden hücrelerin sayında artış bulunmuştur (3,30,63,71). HHA eksen bozukluklarını gösteren deksametazon supresyon testi (DST); depresyon hastalarının yarısında bozuk bulunmuş, yani deksametazon ile kortizol seviyesinde beklenen baskılanma görülmemiştir. DST'si bozuk depresyon hastalarında, depresyon düzeldikte DST'nin de düzeldiği bulunmuştur (72,73). Depresyon hastaları üzerinde yapılan yeni çalışmalar, erken dönemde travma öyküsünün HHA aktivitesinde artışla ve beraberinde serebral korteksteki yapısal değişikliklerle (örneğin atrofi veya azalmış hacim) ilişkili olduğunu göstermiştir (1).

Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksen

Tiroid hormonları gıda metabolizması, ısı regülasyonu, gelişme, nöronal büyüme ve sinaptogenez gibi birçok işlevde görev alır. Tiroid hastalıklarında birçok psikiyatrik belirti görülmektedir. Hipotiroidizmde; yorgunluk, psikomotor yavaşlama, irrabilite, libido azalması, bellek bozuklukları ve daha nadir olarak da psikoz deliryum ve özkıyım eğilimi gibi belirtilere rastlanır. Hipertiroidizmde ise; irritabilite, duyuşsal labilite, uykusuzluk, anksiyete, kilo kaybı ve psikomotor

ajitasyon görülür (74). Depresyonda en sık bildirilen HHT eksen anormallikleri, dolaşımda tiroksin (T4) düzeyi artışı, tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) infüzyonuna tiroid stimüle edici hormon (TSH) yanıtında küntleşme, nokturnal TSH yükselmesinde azalma görülür. Deksametazon supresyon testinin aksine TRH'ya künt TSH yanıtı, depresyon tedavi edilse bile normale dönmemektedir (1). Şiddetli depresyonu olan hastalarda subklinik HHT eksen anormallikleri saptanmıştır. Özellikle de HHT eksenindeki işlev bozukluğunun antidepresan tedaviye kötü yanıtı ve depresyonun artmış yineleme riskini artırdığı bildirilmektedir (62,75).

3. Psikososyal Etkenler

Psikanalitik Kuram

“Yas ve Melankoli” Freud’un yas ile depresyonun psikodinamik belirleyicilerini anlattığı ilk ve temel yapıtıdır. Yas tutan kişinin yitirdiği gerçek bir sevgi nesnesi vardır. Yas esnasında derin üzüntü, sıkıntı, ağlamalar, isteksizlik, uyku düzensizlikleri gibi Yasta kayıp edilen sevilen nesneye ait hatıralar tekrar tekrar “çalışılır”, acı verici olsa da kayıp zamanla kabullenilir. İçe atılan nesneyle bir şekilde benzeşmeye çalışılır. Freud, bu benzeşmeleri “özdeşim kurma belki de nesnesini terk edebilmesi için İd’e gerekli olan genel bir koşuldur” formülasyonu ile açıklamaktadır. Freud normal yasin kaybedilen nesneye ilişkin suçluluk duygularının olmayışı ve benlik değerinin korunmasıyla ayrıldığını öne sürmüştür. Melankolide ise kaybedilen nesneye ilişkin ambivalansın suçluluk duyguları uyandırdığı ve dış nesneye duyulan bilinç dışı öfkenin kaybedilen nesne ile özdeşim kuran benlik parçasına dönmesine yol açtığını, depresyondaki introjeksiyonun (içe atma), gerçekte projeksiyon (yansıtma) mekanizmasının tam tersi gibi işlev gördüğünü ifade etmiştir. Kendiliğe yönelik bu saldırının hayatta kalmanın narsisistik hazzını önlediğini ve patolojik bir görünüme yol açtığını belirtmiştir. Nesne kaybı olarak tanımlanan durum, sevilen bir nesnenin gerçek kaybı olabilirse de çoğunlukla reddedilme, hayal kırıklıkları gibi temsili kayıpları da ifade etmektedir (76,77).

Bağlanma Kuramı

Birçok teorisyen yaşamın erken dönemindeki ilişki deneyimlerinin depresyon yatkınlığı için önemli etkileri olduğu üzerinde hemfikirdir. John Bowlby, bebeklerin yaşamın ilk birkaç yılında primer bakım verenleriyle tekrarlayan ilişkiler aracılığıyla

bağ kurduğu ya da bağlanmalar geliştirdiğini öne sürmüştür. Bowlby, bu deneyimlerin daha sonra ortaya çıkabilecek olan depresyon gibi duygulanımsal bozukluklar üzerinde etkileri olabileceğini varsaymıştır. Optimal olmayan bağlanma biçimlerini açıklayan Bowlby; bağlanmayı güvenli, anksiyöz ve bağımsız bağlanma temsilleri olarak açıklamıştır. Bowlby'ye paralel biçimde, Ainsworth, bebeğin ayrılığı müteakiben kendini sakinleştirmek için annesiyle kurduğu bağları güvenli, ambivalent ve kaçınan olarak üçe ayırmıştır. Bağlanma kuramına göre; erken dönemdeki optimal olmayan yaşantılar, kendilik temsillerinin istikrarsız olmasına ve sonrasında da depresyon gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (78,79,80,81).

Davranışsal Kuram

Davranışçı ekol; depresif belirtilerin gelişmesini ve sürmesini, tekrarlayan çaresizlik yaşantıları nedeniyle ortaya çıkan maladaptif davranışlarla açıklamaya ve başarı ödülüne ulaşmak için davranışlarını zorlamaya bağlamıştır. İnsanlarda kontrol edilemeyen olaylar bazılarında çaresizlikle sonuçlanmış ve “öğrenilmiş çaresizlik” kavramı ortaya atılmıştır. Abramson'a göre olumsuz bir olaya kişinin öznel yorumu hem çaresizlik tepkisi hem de müteakiben gelişen depresyonu açıklamaktadır. Daha sonraları, depresyonun kavramsallaştırılmasında ve tedavisinde kaçınma davranışı önem kazanmaya başlamıştır. Davranışı harekete geçirme ve kısa davranış odaklı depresyon tedavisi depresyon için önemli birer seçenek olmaya başlamıştır (79,82,83).

Bilişsel Kuram

Aaron Beck, “biliş” terimini bir yorum, kendine bir bakış ya da kendini eleştirmeyi içeren bir düşünce veya sözel olarak kendini gösteren istekleri anlatmak için kullanmıştır. Ona göre depresif hastalar genellikle iki biliş hali yaşamaktaydılar; birincisi, belirli dış uyaranlara karşı gelişen, steryotipik olan ve sıklıkla uyaranla ilgisiz ya da ona tamamen uymayan bilişsel yanıtlar geliştirmesi, ikincisi ise, yatkın bireyin zihninde depresif ruminasyonlar ya da serbest çağrışımların bir dış uyaran olmaksızın da gözlenebilmesidir. Bu depresif bilişlerin ortak özellikleri; gerçeğin çarpıtılarak yorumlanması, belirgin bir ön veriden yoksun olması ve akıl yürütmeye dayanmaksızın otomatik olması, istemsiz ve persevere olması, yatkın bireye depresif düşüncelerin inandırıcı gelmesi şeklinde sıralanabilir. Bilişsel ekole göre, depresif

birey dış dünyadaki ilişkilerinde kendini başarısız, yoksun veya aşağı olarak görür, kendini istenilmeyen ve dışlanmış olarak görmeye ve kendini zora sokan ya da üzen olayların sonsuza kadar süreceğini düşünmeye başlar (84,85,86).

Tanı ve Klinik Görünüm

Major Depresyon Bozukluğu için DSM-5 tanı ölçükleri 'Tablo 3' de listelenmiştir.

Depresyon tablosu klinik uygulamada çok geniş bir belirti yelpazesi sergiler. Bu yelpaze mutsuzluk, isteksizlik gibi duygulanım dalgalanmalarından, gerçeği değerlendirmenin bozulduğu psikotik tablolara kadar uzanabilir. Hastaların çoğunda çökkün duygudurum bulunur. Çökkün duygudurum keder, çaresizlik, mutsuzluk, ümitsizlik, hüznün ve değersizlik duyguları ile karakterizedir. Çoğu zaman ilgi kaybı ve anhedoni tabloya eklenir. Depresif duygular sabah saatlerinde daha belirgindir, akşama doğru kısmen düzelme gösterir. Anksiyete klinik uygulamada sıklıkla depresif duyguduruma eşlik eder. Hastaların konuşmaları yavaşlamıştır, cevap verme ve bekleme süresi uzamıştır. Düşüncede bloklar, tek sözcükle cevap verme bazen hiç yanıt vermeme yani mutizm görülebilir. Düşünce içeriğinde ise; kendileri ve çevre hakkında olumsuz düşünceleri vardır. Yaşanılan olaylardan genellikle olumsuz sonuçlar çıkartırlar. Hastalarda suçluluk ve değersizlik düşünceleri gözlenir, benlik saygıları azalır. Karar vermede güçlük yaşarlar ve kararlarının doğruluğundan emin olamazlar. Hastaların çoğunda özkıyım düşünceleri gözlenir. Suçluluk ve umutsuzluk duyguları özkıyım davranışının altında yatan nedenlerdir. Depresyonda özkıyım riskinin genel popülasyondan 20-30 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Düşüncelerini belli bir noktada odaklayamama temel belirtiler arasındadır. Daha önceden zevk alarak yaptıkları işlerde dahi dikkatlerinin hemen dağılması ve bu nedenle de üretken bir etkinlikte bulunamama, özellikle sosyokültürel seviyesi yüksek olan hastaların en çok belirttiği yakınmalardan biridir. Hastalar genellikle unutkanlıktan yakınır. Bu gerçek bir bellek bozukluğu olmamakla birlikte sıkıntı, üzüntü, dikkat azalmasına bağlıdır. Genellikle algı bozukluğu görülmez. Ancak ağır psikotik özellikli depresyon olgularında işitsel varsanımlar ve nadiren görsel varsanımlar görülebilir. Bazı hastalar depersonalizasyon, derealizasyon gibi belirtiler gösterebilir. Hastaların bazılarında yanılmalarda görülebilir. Enerji azalması; bitkinlik ve çabuk

yorulma belirtileriyle kendini gösterir. İştah azalması ve kilo kaybı en sık görülen belirtilerden birisidir. Depresif hastalar yeme sorunlarını, iştahta bir azalma ile değil, yiyeceklerin artık lezzetsiz geldiğini ve yemenin keyif vermediğini belirterek tanımlarlar. Depresyonda genel olarak iştah azalmasına rağmen, bazı atipik hastalarda iştah artışı görülebileceği akılda tutulmalıdır. Cinsel isteksizlik de sık görülen belirtilerdendir. Başlangıç evrelerinde ortaya çıkıp en son düzelen yakınmalardan biridir. Uyku düzensizlikleri; uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı sık sık uyanma ile kendini gösteren uyku bölünmesi ve sabahın erken saatlerinde uyanma şeklinde görülebilir. Erken uyanma depresyon için oldukça tipiktir. Hastaların bir kısmında ise aşırı uyuma görülür. Bu atipik özellikli depresyon belirtisi gösteren hastalar genç ise özellikle bipolar bozukluğun depresyon atağı olabileceği unutulmamalıdır. Ruhsal süreçlerdeki yavaşlamaya paralel olarak harekette de yavaşlama görülür. Bu belirti hastanın öyküsünden çok muayene sırasında gözlenebilir nitelikte olmalıdır. Toplumsal geri çekilme ile birlikte izlenir. Ajitasyon, kişinin yaşadığı bunaltının motor davranışlarla dışa vurumudur. Ağır anksiyöz hastalarda yerinde duramama, ellerini ovuşturma, parmaklarıyla oynama, tedirginlik biçiminde görülür (1,3,60,87,88)

MDB Şiddet/gidiş belirleyicileri hafif, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’da belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’da ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrılarının eşlik etmesi durumunda ise psikoz özelliklikleri olan ağır bir hastalık döneminden söz edilir (28).

Klinik özelliklerine göre de MDB DSM-5’e göre çeşitli alt tiplere ayrılabilir (28).

Bunaltılı sıkıntı özellikleri gösteren depresyon: Bunaltılı sıkıntı depresyon döneminin çoğu günü boyunca olması belirtisi ile beraber bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük

çekme, kötü bir şey olacağı korkusu ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisi olmalıdır.

Karma özellikler gösteren MDB: Depresyon döneminin neredeyse her gününde günün büyük bir kesiminde kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri, her zamankinden daha konuşkan olma, düşüncelerin uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma, uyku gereksiniminde azalma belirtilerinden en az üçü vardır.

Melankolik özellikli depresyon: Hemen tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve genelde hoş gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma belirtilerinden biri ile birlikte depresif duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır.

Psikoz özellikler gösteren MDB: Psikotik belirtiler duygudurumla uyumlu ya da nadiren duygudurumla uyumsuz olabilir. Bu dönemde yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif yakınmalarla uyumlu sanrı ya da varsanılar görülebilmekle beraber nadiren duygudurumla uyumlu olmayan sanrı ve varsanılarda görülebilir.

Atipik özellikli MDB: Duygudurum tepkiselliğinin varlığında, iştahta belirgin artış ya da kilo alımı, hipersomni, ağır paralizi, toplumsal ya da mesleki bozulma ile sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olduğu durumda konur.

Mevsimsel özellikli MDB: Depresyon epizodlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam yatışmanın yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, son iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve yaşam boyu mevsimsel depresif epizodların mevsimsel olmayanlardan sayıca önemli ölçüde daha fazla olması şeklinde sıralanmaktadır.

Katatonic özellikli MDB: Depresif dönemin büyük bir kesiminde katatoni özellikleri bulunur. Klinik görünümde stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, konuşmazlık, olumsuzlama, konum alma, yapma davranışı, basmakalıp davranışlar, kışkırtma, dış uyaranlardan etkilenmeme, yüzünü buruşturma, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası baskındır.

Doğum zamanı başlayan MDB: Depresif belirtiler gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa bu belirleyici kullanılabilir.

Tedaviye Dirençli Depresyon

Depresyonun tam olarak düzelmemesi, artan yineleme riski, süregelenleşme, işlevsellikte bozulma ve uzun dönemde kötü seyir ile ilişkilidir. Depresyon nedeniyle yoğun ilaç tedavisi ve psikoterapötik girişimde bulunulan hastaların % 15'inde depresif belirtiler devam etmektedir (3). Tedavi direncin tüm dünyada kabul edilen ortak bir tanımı yoktur. Tedaviye direnç, “yeterli doz ve sürede en az iki farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermeme” olarak tanımlanabilir (8,9). Tedaviye dirençli depresyon (TDD), özkıyım ve ilişkili tıbbi durumlar yüzünden erken ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. TDD, aynı zamanda önemli sosyal sorunlarla ve doğrudan ya da dolaylı sağlık bakım maliyetleriyle de ilişkili bir durumdur (89). Yakın zamanda yapılan STAR*D çalışmasında; dört agresif tedavi stratejisinden sonra bile olguların üçte birinin remisyona ulaşmadığı görülmüştür (7). Bu durum; bilim insanlarını gelecekte yapılacak çalışmalarda MDB tedavilerinde yeni arayışlara sürüklemektedir. TDD'un tedavi stratejileri arasında antidepresan farklı gruptan bir antidepresan ile değiştirmek, güçlendirici ilaçlar (duygudurum düzenleyiciler, atipik antipsikotikler, tiroid hormonları, psikostimülanlar) eklemek ve EKT gibi seçenekler yer alır. Transkranyal Manyetik Stimülasyon tedavisi de TDD'de alternatif stratejilerden biridir.

Major Depresyon Bozukluğunun Tedavisi

Major depresyon bozukluğunun tedavisinde antidepresanlar, psikoterapi, EKT ve diğer somatik tedaviler olmak üzere bazı tedavi yaklaşımlarının etkinliği kanıtlanmıştır (90).

Farmakoterapi

Tedavinin kişiye özgü olması gerekliliği nedeniyle ilaç seçimi bazı özelliklere dikkat edilerek yapılmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, tedavi uyumu, intihar girişimi ve düşüncesi, kendisinin ve birinci derece yakınlarının ilaca yanıt öyküsü, eşlik eden diğer tıbbi durumlar, depresyonun alt tipi ve önde gelen belirtiler, kullanılacak ilacın yan etki profili ve güvenilirliği, ilaç etkileşim potansiyeli ve tedavi maliyeti değerlendirilmelidir. Farmakolojik tedaviye tek bir ilaçla ve düşük dozla başlamak, ilaç değişikliği ya da ekleme stratejilerine yönelmeden önce yeterli doz ve süre kullanılmasına dikkat etmek, depresyon tedavisi için de geçerli ilkelerdir (91,92).

Günümüzde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) başta olmak üzere; trisiklik antidepresanlar (TAD), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), noradrenalin dopamin geri alım inhibitörleri, α_2 antagonistleri, seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri, serotonin antagonist/gerialım inhibitörleri, melatonin analogları gibi antidepresanlar kullanılmaktadır.

Tüm antidepresanların etki mekanizması genel prensip olarak dopamin, noradrenalin ve serotoninden biri ya da daha fazlasının sinaptik etkinliğini arttırmaktır (56).

Trisiklik Antidepresanlar (TAD)

Antidepresan ilaçların tarihi 1952'de tüberküloz tedavisi için geliştirilen iproniazid ile başlamış, 1957'de ilk trisiklik antidepresan olan imipramin ile devam etmiştir (93). Bu grupta imipramin dışında desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, doksepin, lofepramin ve amoksapin bulunur. Genel etki mekanizmaları serotonin ve noradrenalin gerialımını engelleyerek sinaptik aralıktaki miktarlarını arttırmak şeklindedir (55,94). Ağız kuruluğu, bulanık görme, konstipasyon, idrar retansiyonu, bellek bozuklukları, aritmi, sedasyon, iştah artışı, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, konvüzyon riski gibi yan etkiler görülebilir (46). Günümüzde yan etkileri nedeniyle trisiklik antidepresanlar daha az tercih edilmeye başlansa da ozenli bir hasta secimi ile başarılı tedavi sonuçlarına ulaşılabileceği akılda tutulmalıdır (95).

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SGİ)

Monoamin hipotezi ile birlikte serotoninin rolü üzerinde odaklanan araştırmalar ilk SGİ olan fluoksetin ile sonuçlanmıştır (96). Güvenilir yan etki profilleri nedeniyle en yaygın kullanılan antidepresanlardır. Bu grup antidepresanlar fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, sitalopram ve essitalopramdır. Temel etki mekanizmaları serotonin taşıyıcılarını inhibe ederek serotoninin presinaptik nörona geri alımını engellemek ve bu şekilde serotonin konsantrasyonunu arttırmak şeklindedir. Kullanımda olan SGİ'ler arasında sitalopram ve essitalopramın SERT'e bağlanma oranlarının en yüksek olduğu bilinmektedir (97). Genel olarak antikolinergik, antihistaminik ve $\alpha 1$ adrenerjik etkilerinin bulunmayışı, bu ilaçları güvenilir kılmaktadır (98). Görülen yan etkilerden merkezi ve periferik serotonerjik reseptörlerin uyarılması sorumludur (58). İştahsızlık, kilo kaybı, huzursuzluk, ajitasyon, uykusuzluk, cinsel işlev bozuklukları, bulantı, kusma, diyare gibi yan etkiler görülebilir.

Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNGİ)

Bu sınıfta venlafaksin, duloksetin ve milnasipran yer alır. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri etkilerini temel olarak SERT ve noradrenalin taşıyıcısını (NET) inhibe etmek yoluyla göstermektedir. Ayrıca artan dozlarda dopaminerjik sistem üzerine de etkileri mevcuttur. Bunun sebebi özellikle prefrontal alanlarda dopaminin de NET tarafından taşınmasıdır (55). Yan etkileri arasında baş ağrısı, sersemlik, gastrointestinal yakınmalar ve hafif şiddette kan basıncı yükselmesi, kilo artışı, hepatotoksisite ve cinsel işlev bozuklukları sayılabilir (99,100).

Diğer Antidepresan İlaçlar

Depresyon sağaltımında kullanılan seçici noradrenalin geri alım inhibisyonu yapan reboksetinin serotonin geri alımını üzerinde çok az etkisi olduğu, dopaminerjik, histaminerjik ve kolinerjik reseptörlerle genel olarak etkileşime girmediği bilinmektedir. $\alpha 2$ otoreseptörler üzerinde yarattığı down-regülasyon da noradrenalin artışında önemlidir (99).

Noradrenarjik ve seçici serotonerjik antidepresanlar (NASSA) sınıfında mianserin ve mirtazapin bulunur. Mianserin $\alpha 2$ oto ve heteroreseptörleri bloke

ederek serotonin ve noradrenalin miktarını arttırmaktadır. Mirtazapinin temel etki mekanizması ise $\alpha 2$ otoreseptör ve heteroreseptör blokajı, 5-HT2 ve 5-HT3 reseptör blokajı, 5-HT1 reseptörlerinin uyarılması şeklindedir. Güçlendirme stratejisi olarak özellikle de uyku bozukluğu olan hastaların tedavisinde bir SGI ya da SNGI'ne eklenebileceği belirtilmektedir (101).

Noradrenalin ve dopamin gerialım İnhibitörleri (NDGI) sınıfının tek üyesi bupropion'dur. Gerialım inihibisyonu aracılığıyla sinaptik aralıktaki miktarlarını arttırmaktadır. Postsinaptik reseptörler üzerinde ise herhangi bir etkisi yoktur (56).

Depresyon sağaltımında yeri olan Trazodon serotonin gerialım inhibisyonu yanısıra 5-HT2A ve 2C resptörlerini antagonize etmektedir. $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve histaminerjik H1 antagonizması da yapmaktadır. Trazodonun özellikle yavaş dalga uykusunu arttırma özelliği nedeniyle uyku bozukluğu eşlik eden hastalarda kullanılması söz konusudur.

Bir diğer antidepresan ilaç olan tianeptin etki mekanizması bakımından diğer serotonerjik etkili ilaçlardan ayrılmaktadır. Farklı olarak tianeptin serotoninin geri alımını kuvvetlendirir.

Melatonin agonisti olarak bilinen agomelatin, melatonin MT1 ve MT2 reseptörleri üzerine agonistik, serotonerjik 5-HT2C reseptörüne ise antagonistik etki göstermektedir. Sedasyona yol açmaksızın uyku uyanıklık döngüsünü düzenlemesi diğer antidepresanlardan ayırt edici bir etkisidir (102).

Seçici ve geri dönüşlü monoamin oksidaz inhibitörleri olan Moklobemid ve TAD'dan imipramin, klomipramin, amitriptilin gibi ilaçlar günümüz depresyon sağaltımında nadiren de olsa tercih edilmeye devam etmektedir.

Psikoterapi

Depresyonda, psikanalitik yönelimli psikoterapi, kişilerarası terapi ve bilişsel davranışçı terapi ve ilişkili grup terapiler etkili tedavi yöntemleridir. Depresyon sağaltımında özgül olarak etkinliği gösterilmiş olan psikoterapiler, hafif ve orta şiddetli depresyonda tek başına veya ilaç sağaltımıyla birlikte önerilmektedir (103).

Somatik Tedaviler

EKT beyin dokusunun elektrik akımı ile uyarılması sonucu jeneralize konvülsiyonlar oluşturulması esasına dayalı, psikiyatride kullanılan ilk biyolojik sağaltım yöntemlerinden biridir. 1938 yılından beri ruhsal hastalıkların sağaltımında etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (104). Majör depresif dönemin tedavisinde halen en etkili yöntemlerden olması ve yaşamı tehdit edici diğer psikiyatrik durumların tedavisinde hızlı etki sağlaması, somatik tedaviler arasındaki üstünlüğünü korumaktadır (105,106). Etki mekanizması halen net olarak anlaşılamamıştır. EKT'nin etki düzeneği için beyinde reseptörlerin duyarlılığını arttırdığı, serotonin ve dopamin döngüsünü hızlandırdığı, monoaminerjik yolları aktive ettiği, sirkadyen ritmi yeniden düzenlediği, sol ve sağ hemisferler arasında senkronizasyon sağladığı gibi birçok görüş ileri sürülmektedir (46). EKT'ye yönelik eleştiriler etkinliğinden çok, yan etkilerine bağlı kaygılar ve uygulamanın hasta, hasta yakınları ve toplum tarafından olumsuz algılanması, cezalandırma ve eziyet yarattığı düşüncesiyle ilişkili olumsuz duygulardan kaynaklanmaktadır. EKT'nin uygulanmasında etki gücü kadar yan etki profili de göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur. Ancak bu yan etkiler sık olarak gözlemlenmemekte ya da kısa süre içinde kaybolmaktadır.

Vagus sinir stimülasyonu (VSS), sol vagal sinirin mevcut uygun cihazlar kullanılarak uyarılması esasına dayanır.2 FDA 2005 yılında en az 4 uygun ilaç tedavisine ve EKT'ye yanıt vermeyen dirençli depresyon hastaları için VSS tedavisine onay vermiştir.

Derin beyin stimülasyonu (DBS) diğer tedavilere yanıt vermeyen depresyonda kullanılacak yaklaşımlardan biridir. Kafatasına açılan birer küçük delikle uygun bölgeye yerleştirilen birer elektrodun sağladığı akımla etki göstermektedir. DBS, ablatif cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olmakla birlikte cerrahi bir yöntem olduğundan tedavi kararının verilmesi için belli direnç kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır (107).

Transkraniyal doğru akım Stimülasyonu (tDAS), kafa derisine uygulanan elektrotlar yardımı ile düşük amplitütlü akım verilerek lokal kortikal nöronların uyarılması esasına dayanmaktadır (108). Depresyon hastaları üzerinde yapılan az

sayıda çalışmada, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) üzerine anodal stimülasyon verilmesi ile kontrol grubuna göre antidepresan etkinlik sağlandığı bildirilmiştir (109).

TRANSKRANIAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS)

Tanım

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS) elektrik akımının içinden geçtiği bir bobin vasıtasıyla ortaya çıkardığı manyetik alanın sinir hücrelerinde küçük, geçici bir elektrik alan ortaya çıkarmasıdır. Başka bir deyişle kablolu olarak elektrik enerjisini insan beynine transfer eden ve bu yolla nöronların elektrikselsel olarak uyarılmasını sağlayan bir yöntemdir. Tanı ve tedavi amacıyla birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta kullanılmaktadır.

Tarihçe

TMS'nin tarihi 1831 yılında Michael Faraday (1791-1867) tarafından keşfedilen elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır. Bu prensibe göre manyetik alanlar elektrik enerjisine, elektrik enerjisi de manyetik alanlara dönüşebilir. Bu keşiften 65 yıl sonra (1896) bilim insanları bobin kullanarak oluşturulan manyetik alandan sinir sisteminin etkilenebileceğini, böylelikle vertigo ve senkop oluştuğunu bildirmişlerdir (110). 1985 yılında Barker ve ark.'ları girişimsel (invazif) olmayan manyetik stimülatörler ile serebral korteksi uyararak kas seyirlemeleri oluşturmuşlardır. TMS, ilk olarak bir süre motor sistemin ve beyin lokal işlevleri ile ilgili yapılan nörofizyolojik ve nörobilişsel fonksiyonel çalışmalarda kullanılmıştır (12). Depresyon tedavisinde TMS kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda ABD'nin FDA Kurumu, 2008 yılında tıbbi tedaviye dirençli depresyon olgularında TMS tedavisine onay vermiştir (25).

TMS Çalışma Prensibi

TMS saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin vasıtasıyla elektrik akımından sağlanan dikey yönelimli kısa yoğun manyetik alanın, serebral kortekste manyetik akım aracılığıyla küçük ve geçici elektrik akımı meydana getirilmesini hedefleyen bir tekniktir. TMS tedavisi nöronal membranlarda uyarı meydana gelerek transmembran aksiyon potansiyeli oluşması prensibine dayanmaktadır (13). Meydana gelen manyetik alan uygulama yoğunluğuna bağlı olarak saçlı deri altında

1,5 - 2 cm derinliğe kadar etkili olabilmekte bu sayede kortikal ve subkortikal yapıları etkileyebilmektedir (111). Oluşan manyetik alanın kafa derisi ve beyin dokusunu geçerken bu dokulara zarar vermediği ve elektrik direncine yol açmadığı bildirilmiştir (14,15).

TMS cihazı; güç kaynağı, ana ünite ve bobinden (*coil*) oluşur. Bobine gönderilen akımın zamanla değişimini tek faz ve çift faz olmak üzere iki farklı şekilde oluşturulabilir. Tek faz vuruş sırasında akım ani bir artış sonrası yavaş düşüş ile sıfıra iner. Akımın ani artışı sırasında kortekste indüklenen elektrik alan tek yönde indüksiyon akımı oluştururken yavaş düşüş sırasında belirgin bir etki oluşturmaz. Çift faz uyarımda ise bobin üzerinden geçen akım sinüs dalgası şeklinde ani artış ve azalışlar içerdiği için iki yönde de indüksiyon akımı oluşturur (112). Etki derinliğini ve korteks fokal bölgelerine odaklanmayı arttırmak için çok sayıda bobin tasarımı geliştirilmiştir. Günümüzde çoğunlukla, “8 şeklinde coil” olarak adlandırılan iki bitişik halkadan oluşan bobin kullanılmaktadır. “H coil” olarak adlandırılan bobin ise uyarının daha derin beyin bölgelerine ulaştırılması için tasarlanmıştır (27). 50 farklı bobin tasarımı üzerine yapılan bir inceleme çalışmasında hiçbir bobinin hem derin hem de odaklı uyarımı aynı anda başaramadığı gösterilmiştir (113).

TMS uygulamasının etkileri uygulama yeri, şiddeti, frekansı, atım sayısı ve atım paterni gibi parametrelere göre değişiklik gösterir (114). TMS cihazının kortekste oluşturduğu etki vuruş gücü ile ayarlanır. Çoğunlukla vuruş gücünün birimi cihazın üretilbileceği en yüksek güce göre yüzde değer (en yüksek değer % 100) olarak tanımlanır. Primer motor alana yönelik uygulanan tek uyarım sonucu belirgin kontralateral kas aktivitesi üreten en düşük vuruş gücü istirahat motor eşiği (İME) olarak tanımlanır (115). Oluşan kas aktivitesi, motor uyarılmış potansiyeller (MUP) olarak yüzey EMG’si ile ölçülebilir (116). MUP yanıtının genliği ve latansı, kortikal uyarılabilirliği gösteren sayısal veriler ortaya koyduğu için TMS’nin etki mekanizmasının araştırılmasında önemli yere sahiptir. İstemli kas kasılmaları esnasında tek vuruş manyetik uyarım sonrası tonik kas aktivitesi baskılanır ve EMG ölçümünde kortikal sessiz süre (KSS) olarak gözlenir (117). KSS ölçümlerindeki uzama ve kısalmalar ise GABA-B reseptör aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer önemli veri kaynağıdır (118). Ardışık iki vuruşun uygulanmasında ikinci

vuruşun zamanına göre oluşan MUP yanıtının genliğinde değişimler olur (119,120). Bu değişimlerin GABA-A reseptörleri üzerinden sağlandığı düşünölmektedir (121). Tekrarlayan (*repetitive*) TMS (rTMS) ardışık bir vuruş dizisi şeklinde uygulanan protokollerdir ve kortikal uyarılabilirlik, inhibisyon, fasilitasyon ve plastisite üzerine fizyolojik etkileri yukarıda bahsedilen MUP genliği ve latansı, KSS gibi parametreler kullanılarak araştırılmaktadır. Ardışık vuruşlar arası süre veya vuruş frekansı rTMS'nin fizyolojik etkilerini değiştiren önemli bir parametredir. Genellikle 1 Hz üzeri frekanslarda uygulanan rTMS protokolleri yüksek frekanslı, 1Hz veya daha düşük frekanslarda uygulanan rTMS protokolleri düşük frekanslı uyarım olarak kabul edilmektedir. Düşük frekanslı protokoller inhibitör, yüksek frekanslı protokoller ise eksitatör etki yaptığı gerekçesiyle kullanılmaktadır (17). Eksitatör etkinin glutamaterjik devrelerin aktivasyonu ile oluşabileceği düşünölmektedir (122). Motor korteks alanına yüksek frekans rTMS uygulaması (>1 Hz), düşük frekans uyarımın tersine kortikal uyarılabilirliği artırmaktadır (16). Uyarım frekansı yanında, uyarım şiddeti ve vuruş sayısı fazla olduğunda fasilitasyonun ön plana çıktığı gösterilmiştir (123). Depresyonda EKT tedavisi uygulandığında KSS ölçümünün tedavi öncesine göre belirgin uzama gösterdiği bildirilmiştir (124). Bu açıdan değerlendirildiğinde yüksek frekans rTMS ile EKT arasında, KSS uzamasına neden olan GABAerjik ara nöronların etkilenmesi bağlamında benzerlik kurulabilir (118).

MDB'de Etki Mekanizması

TMS'nin depresyonda nasıl çalıştığı ile ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöromodölatörlerin (dopamin vb) ve nörotrofik faktörlerin (BDNF vb) salınımında değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite ve nöromodölasyon olarak sıralanabilir.

TMS serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenleyebilir (19). Farelerde yapılan bir çalışmada; TMS sonrası hipokampus, striatum ve nükleus akkumbenste dopamin salındığı, nükleus akkumbenste dopamin salınımı sonrası hücre dışı glutamat artışı olduğu bildirilmiştir (125). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada; TMS'nin hipokampus ve amigdalada serotonin artışına, frontal kortekste 5-HT2 ve β -adrenerjik reseptörlerinde azalmaya, frontal korteks ve singulat kortekste

5-HT1A reseptör artışına, ventromedial hipotalamus, bozalateral amigdala ve parietel kortekste ise NMDA reseptörlerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (126). Depresif bozukluk tanılı 21 tedavi almamış hastaya yapılan 10 seanslık TMS uygulaması sonrasında kontrol grubuna göre hasta grupta DLPFK'da 5-HT2A reseptörünün bağlanma indeksinde azalma ve sol hipokampal bazal 5-HT2A reseptör bağlanma indeksinde artış olduğu saptanmıştır (127).

TMS, EKT'ye benzer şekilde nörojenezi uyabilir (20). TMS tedavisi BDNF artışı ve AMPA reseptörünün GluR1 alt biriminde uzun süreli etki göstermesi nöroplastisiteye neden olmaktadır (128,129). Küçük bir klinik çalışmada, TMS sonrasında sol amigdala hacmi artışı saptanmış ve bu değişiklik antidepresan tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (130). BDNF ve serotonin arasında nörogenesis ve nöroplastisite açısından karşılıklı etkileşimin ve düzenleyici bir sistemin olduğu düşünülmektedir (131).

Prefrontal korteksin en önemli iki bölgesi ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) bölgesi olarak kabul edilmektedir. VMPFK'dan çıkan yolaklar ventral striatum aracılığı ile ödül ve motivasyon üzerine, amigdala aracılığı ile korku koşullanması ve tehdit algısının oluşumu üzerine etkilidir (132). DLPFK ise duysal kortikal girdilerin olduğu, premotor alan, parietal korteks ve özellikle depresyonda ilişkili alan olan anterior singulat korteks ile ara bağlantıların bulunduğu bilişsel işlevlerde ve emosyonel regulasyonda etkin olan bir bölgedir (133). Depresif bozukluk tanısı almış hastalara yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında VMPFK alanda aktivite artışı, DLPFK alanda ise aktivite azalması saptanmıştır (133,134,135). Yine bu hastalık grubunda psikoterapi ya da antidepresan tedavisi sonrası fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla VMPFK aktivite azalması ve DLPFK aktivite artışı saptanmıştır (136). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile beyin aktivitesinin işlevsel ağları (*functional networks*) incelenmiştir. Anatomik olarak dorsal anterior singulat korteks ve anterior insula'ya karşılık gelen *Saliency Network* olarak adlandırılan işlevsel ağ duysal olaylar, eyleme geçiş ve eylem başlatma sırasında aktive olur. Depresif hastalarda bu işlevsel ağa karşılık gelen gri madde bölgelerinde hacimsel azalma bulunmuştur (21,137). *Ventromedial network* olarak isimlendirilen işlevsel ağ

nükleus akkumbens, medial orbitofrontal korteks ve VMPFK'yi kapsar ve ödül yolağı olarak bilinir. Bu yolak yalnızca ödüller için değil, aynı zamanda kayıplar da dahil olmak üzere diğer uyaranlar için de aktive olur. Bu ağın disfonksiyonu MDB'de anhedoniyle ilgilidir ve olumsuz uyaranlar için paradoksal olarak aktive olur. Bu sebeple *Saliience Network*'ün karşıt fonksiyonel ağı olarak nitelendirilir. MKB hastalarında *Saliience Network*; yanıt inhibisyonu ve emosyonel regülasyon da dahil olmak üzere çeşitli görevlere karşı hipoaktivite gösterir (21,138). Yüksek frekanslı, eksitator TMS'nin DLPFK üzerine uygulanması, MDB'da limbik alanlar (örn. hipokampus, amigdala, anterior singülat ve insula) ile prefrontal korteks arasındaki bağlantıların dengesiz olduğu varsayımına dayanır (139). TMS tedavisi *Saliience Network* nodlarındaki kortiko-striatal-talamik devre bütünlüğünü artırarak MDB'yi hafifletebileceğini, böylece olumsuz biliş ve etki üzerinde bilişsel kontrolün geliştirildiğini göstermektedir (21).

MDB'de TMS'in Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar

Literatürde TMS'nin depresyon tedavisindeki etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bunların çoğunda TMS uyarım parametreleri (seans sayısı, bobin yerleşim yeri, vuru frekansı vb) birbirinden farklıdır. Çalışma sonuçlarını yorumlarken bu eksiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Aktif-TMS ile taklit-TMS (*sham-TMS*) uygulamasını karşılaştıran çok sayıda araştırmanın sistemik gözden geçirmeleri ve meta-analizleri de literatürde mevcuttur. Bugüne kadar yapılan Aktif-TMS ile taklit-TMS uygulamasını karşılaştıran bazı meta-analizler ve vardıkları sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

2001 yılında McNamara ve ark. seçtikleri 5 araştırmayı (n=81) analiz ettiklerinde, TMS'nin yararlı etkileri olduğu sonucuna ulaşmışlardır (140).

2003 yılında Martin ve ark. seçtikleri 14 araştırmayı (n=372) analiz ettiklerinde, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) değerlendirmesi sonucunda gerçek uyarının taklit uyarana göre daha etkili görüldüğünü, ancak, Beck Depresyon Ölçeği'ne (BDÖ) göre taklit ve gerçek uyarıların etkinliği açısından fark görülmediğini belirlemişlerdir (21).

2006 yılında Herman ve Ebmeier seçtikleri 33 araştırmayı (n=877) analiz ettiklerinde, TMS sonrası depresyon skorlarında ortalama azalma % 33,6 iken taklit uyaranda azalma % 17,4 olarak bulunmuştur. Yazarlar, alışmalar arasında bariz yöntem farkları olduğundan, hangi uygulama tarzının diğerine üstün olduğunu söylemenin zor olduğunu belirtmişlerdir (141).

2009 yılında Schutter seçtiği 30 araştırmayı (n=1164) analiz ettiğinde, sol DLPFK zerine uygulanan gerçek uyarının taklit uyarana üstün olduğu sonucuna varmıştır (22).

2014 yılında Gaynes ve ark.'nın 18 araştırmadan (n=1970) elde ettikleri sonuca göre, TMS depresif belirtilerin şiddeti, yanıt oranı ve remisyon oranı üzerinde taklit-TMS'ye göre üstün bulunmuştur. Aktif TMS taklit uygulamasıyla karşılaştırıldığında HAM-D skorlarında ortalama 4 puandan daha fazla bir azalmaya sebep olduğu, tedaviye yanıt verme ihtimalini 3 kat ve remisyonla ulaşma ihtimallerini 5 kat arttırdığı bulunmuştur (23).

2014 yılında Kedzior ve ark. 40 araştırmayı (n=1583) analiz etmişlerdir. TMS'nin antidepresan etkilerinin antidepresan kullanan ya da yeni antidepresan başlanan, tedaviye direnci olan ve psikotik özellikli olmayan olgularda belirgin olduğu, özellikle de kadın olguların HAM-D skorlarınınin tedavi sonunda daha fazla düştüğü sonucuna ulaşmışlardır (142).

2018 yılında McGirr ve Berlim son 10 yıl içinden seçtikleri 11 araştırmayı değerlendirmişler ve TMS'nin klinik olarak yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak aktif uyarının etki büyüklüğü açısından araştırmalar arasında ciddi farklar olduğunu, bu farkların küçük örnekleme büyüklüğü, veri toplama sırasındaki sorunlar, bias vb kısıtlılıklardan kaynaklanmış olabileğini belirtmişlerdir (24).

TMS tedavisinin depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlı olmasına karşın yararlı etkilerinin olduğu da bildirilmektedir (143,144,145). Ancak anksiyeteyi arttırıcı etkilerinin olduğu çalışmalar da mevcuttur (146). Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği depresyon olgularında TMS etkinliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel olarak değerlendirildiğinde; çalışmalardaki değişkenlik nedeniyle, TMS'nin hangi hasta grubunda (yaşlı/genç), hangi depresyon alt tipinde, hangi protokolle ve tek başına mı antidepresanlarla birlikte mi daha etkili olduğu tartışılmaya devam edilmektedir.

TMS ve Diğer Kullanım Alanları

TMS tedavisi depresyon dışında birçok psikiyatrik rahatsızlıkta kullanım alanı bulmuştur. Obsesif kompulsif bozuklukta (147), şizofrenide (148), travma sonrası stres bozukluğunda (149), alkol-madde-sigara bağımlılığında (150) etkili olduğunun gösteren veriler bulunmaktadır.

Psikiyatrik rahatsızlıklar dışında da TMS; multipl skleroz, miyelopati, amiyotrofik lateral skleroz, hareket bozuklukları, epilepsi ve inme gibi hastalıkların teşhisinde kullanılmakta; tinnitus tedavisinde, epilepsi ve inme rehabilitasyonunda, hatta parkinsonizmin motor semptomlarının düzeltilmesinde olumlu sonuçlar bulunan, ancak henüz netlik kazanmamış bir araçtır (151).

TMS Tedavisinde Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler

TMS temel olarak invaziv olmaması ve genellikle iyi tolere edilmesi nedeniyle oldukça güvenilir bir yöntemdir. Toplam tedaviye devam etmeme oranı normalde depresyon tedavi çalışmalarında, ilaç çalışmalarında görülenden daha düşüktür. Ancak epilepsi, başka nöbet bozuklukları, yakın zamanlı serebral vasküler olay gibi diğer aktif beyin hastalıkları formları, alkol, uyuşturucu veya benzodiazepin yoksunluğu gibi nöbet indüksiyonu riskini arttıran durumlar ve indüklenen manyetik alan ile etkileşime girebilecek materyal (implant vb) varlığı durumlarında TMS kontraendikedir (27).

TMS'de en sık izlenen yan etki lokal ağrı, rahatsızlık hissi ve baş ağrısıdır. Ağrı oldukça subjektif bir yakınmadır. Bireyin ağrı eşiği, bobin tipi, uyarım parametreleri ağrı şiddetini etkileyebilir. Bir metaanalizde TMS tedavilerinin % 28'inin baş ağrısı, % 39'unun uygulama alanında ağrı ve rahatsızlık hissi yarattığı bildirilmiştir. Bu yakınmalar taklit uygulama ile de % 16 ve % 15 oranında ortaya çıkmıştır. Ağrı nedeni ile TMS tedavisini bırakma oranı ise % 2'den daha düşük olarak bildirilmiştir (26,27).

Nöbet TMS'nin en ciddi yan etkisi olmakla birlikte, çok sayıda hastaya veya sağlıklı gönüllüye uygulanan TMS'de az sayıda nöbet bildirilmiştir. Beyin uyarımı yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında, nöbet riski artmaktadır. Şu ana kadar 20 den fazla nöbet olgusu bildirilmiş, olgularının çoğunun sağlıklı kontroller olduğu tespit edilmiş, bildirilen nöbetlerin tamamına yakınının ya TMS seansı sırasında, ya da seansın hemen ardından geliştiği belirtilmiştir (27). TMS esnasında nöbet geçirilmesi durumunda seans sonlandırılır, hastanın acil müdahalesi yapılır ve sonraki günlerde TMS'ye devam edilmez.

TMS uygulaması esnasında senkop görülebilir ve bazen nöbetle karışabilir. Senkop genellikle anksiyeteye bağlı gelişen nörokardiyojenik senkoptur. Senkopta nöbetten farklı olarak genellikle bilinç saniyeler içinde açılır. Senkop yaşanması durumunda TMS seansı sonlandırılır ve hastanın acil müdahalesi yapılır. Tablonun senkop olduğuna karar verilirse hastanın anksiyetesi yatıştırılarak ve bilgilendirilerek TMS seanslarına devam edilebilir (152).

TMS cihazı çalışma esnasında yüksek ses üretir ve bu ses bobin deformasyonu ile 140 dB'e kadar çıkabilir. TMS uygulaması sonrası nadir de olsa geçici işitme eşiği yükselmesi bildirilmiştir (153).

TMS tedavisine bağlı bilişsel fonksiyonlar ile ilgili gözlemler büyük ölçüde kısa sürelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda uyarım bölgesine bağlı olarak, TMS'nin çeşitli geçici hafif bilişsel bozulmalara yol açabildiği bildirilmiştir. TMS sonrası yoğunlaşma güçlüğü ve bellek kusurları bildirilmişse de bunlar çok nadir, geçici ve hafiftir. TMS yan etkileri ile ilgili bir metaanalizde 39 çalışma ve 1200'den fazla olgu incelenmiş, bu çalışmalardan 12sinde TMS ile bilişsel iyileşme olduğu, 3 çalışma da ise en az 1 testin bozulduğu fakat diğer testlerin düzeldiği ve duygudurum düzelmesi ile bilişsel performans arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (26).

Unipolar-bipolar depresyon hastalarında sol DLPFK'ya yüksek frekanslı uyarım sonrası manik kayma izlenen olgular bildirilmiştir. Bir metaanalizde; 53 çalışmada 13 olguda manik epizodun tetiklendiği rapor edilmiştir. Manik kayma riskinin gerçek uyarım ile % 0.84 iken taklit uyarım sonrası % 0.73 olarak

bildirilmiştir. Sadece duygudurum düzenleyici alan bipolar hastalarda ise risk % 2.3-3.45 olarak bildirilmiştir (154). Olgu sunumlarından edilen bilgilere göre TMS sonrası nadir psikotik belirtiler, anksiyete ve ajitasyon, intihar düşüncesi, uykusuzluk bildirilmiştir. Ancak bu durumlara ait risk hastalığın doğal seyrinde izlenenlerden ya da ilaç tedavisi alanlarda izlenenden daha yüksek oranda değildir (27).

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TMS

Literatürde dirençli depresyon hastalarında TMS uygulamasının faydalı olduğuna dair birçok çalışma mevcut olmakla beraber, dirençli depresyon olarak nitelendirilen hasta gruplarının kullandığı ilaç türü ve süresi; hastaların tedaviye cevabını değerlendiren ölçeklerin çeşitliliği ve karşılaştırılan plasebo grubunun özellikleri, verilen TMS'nin uygulama farklılıkları geniş bir heterojenlik göstermektedir. Türkiye'de dirençli depresyonda TMS'nin etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır (144,155). Bu çalışmanın amacı; tedaviye dirençli depresyonda ve depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinde TMS'nin etkinliğinin değerlendirilmesi, depresyon tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacak verilerin elde edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Çalışma örnekleme Ağustos 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniklerinde ayaktan takibi yapılan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış hastalardan oluşturulmuştur. Bu hastalar arasında en az 8 hafta yeterli dozda biri SĞİ, diğeri SNGİ grubundan olmak üzere en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtızlık kararı verilen ve çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya davet edilmişlerdir. Hastalara önce bu çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilme yapılmış ve gönüllü olanlardan yazılı onam veren 42 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmayı 38 hasta tamamlayabilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 17.01.2018 tarih ve 601116787-020/4288 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış olmak
- Şimdiki dönem tedavisinden önce yeterli doz ve sürede (en az 8 hafta) biri SĞİ, diğeri SNGİ grubundan olmak üzere uygun tedavi aralığında en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yeterli cevap alınamamış olma (tedaviye dirençli depresyon)
- Halen en az 8 haftadır tedavi rejiminde doz ya da etken madde değişikliği yapılmamış SNGİ grubu antidepresan kullanmakta olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Okur-yazar olmak
- Fiziksel ve nörolojik hastalığa sahip olmamak
- İletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel bir sorunu olmayan, mental kapasitesi olağan olmak
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olmak

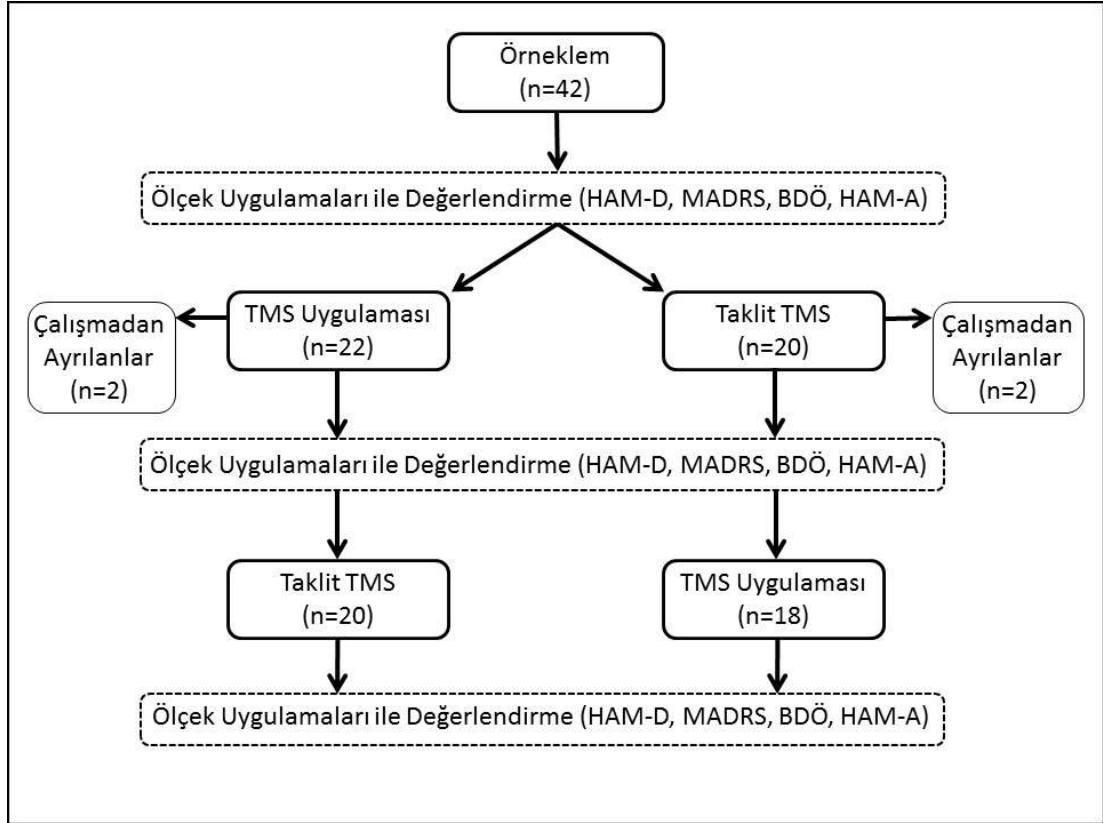
Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
- Psikotik bozukluk, iki uçlu duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı, demans gibi psikiyatrik bir bozukluğa sahip olmak
- İntihar riski olan major depresyon bozukluğuna sahip olmak
- Psikotik özellikler gösteren majör depresyon bozukluğuna sahip olmak
- Eşlik eden önemli tıbbi veya nörolojik bir hastalığa sahip olmak
- Zekâ geriliği tanısı almış olmak
- İletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir soruna sahip olmak
- Okur-yazar olmamak
- Son 6 ayda EKT almış olmak
- Daha önce TMS tedavisi almış olmak
- Pacemaker, kafa içi implant, yabancı cisim, metal ya da manyetik etkileşime girebilecek objeye sahip olmak

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onam veren 42 tedaviye dirençli depresyon hastasına, araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) 20 seans TMS ve 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede tedavi öncesi, çapraz geçiş aşaması olan tedavi ortasında ve tedavi sonunda olmak üzere üç kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği (MADRS), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) uygulanmıştır. Tüm uygulamalar tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan 42 hastadan; tedaviden

fayda görmediği düşüncesi ile seansları bırakma kararı alan 2 hasta tedavinin ikinci gününde, ulaşım sorunu nedeniyle ayaktan başvuruları devam ettiremeyen 2 hasta tedavinin birinci gününde çalışmayı bırakmış, çalışma süreci 38 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma Şeması

TMS ve Taklit (Sham) TMS protokolü

TMS tedavi protokolü; Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi TMS ünitesinde, uygun fiziki şartlar sağlanarak, TMS uygulama sertifikası bulunan bir psikiyatri hemşiresi tarafından, hastanenin somatik tedavilerinden sorumlu hekimi denetiminde, 8 şekilli bobine sahip olan Neuro-MS/D (Neurosoft Ltd., Rusya) cihazı kullanılarak uygulanmıştır. Uygulamanın ilk seansında orta interaurikular hattın verteksten 5 cm lateraline kademeli arttırılan uyarı ile kontrlateral el parmaklarında istemsiz kasılma gözlenmesine dayalı istirahat motor eşiğin (*motor threshold*) tespiti yapılmıştır. Buna göre tespit edilen motor eşiğin %110'u tedavinin uygulama şiddeti olarak belirlenmiştir. Tedavinin uygulama yeri ile ilgili olarak ise “5 cm kuralı” esas alınmıştır. Bu kurala göre motor eşiğin tespit edildiği motor korteks noktasından parasagittal plan üzerinde 5 cm anterioru uygulama yeri olarak kabul edilmiştir. Bu

alan sol DLPFK'ya tekabül etmektedir. 5 cm metodu sol DLPFK'un izdüşümünü bulmak için en sık kullanılan ve en pratik metodların başında gelmektedir (156). Sol DLPFK uygulama yeri olarak belirlendikten sonra bobin sagittal hatta 45° lik bir açı ile saçlı deri üzerine konumlandırılmıştır (Şekil 2). Sol DLPFK bölgesini daha net belirlemek için magnetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı nöronavigasyon yöntemi de mevcuttur; ancak yüksek maliyet nedeniyle daha az tercih edilmektedir (157,158).



Şekil 2. Örnek TMS Uygulaması

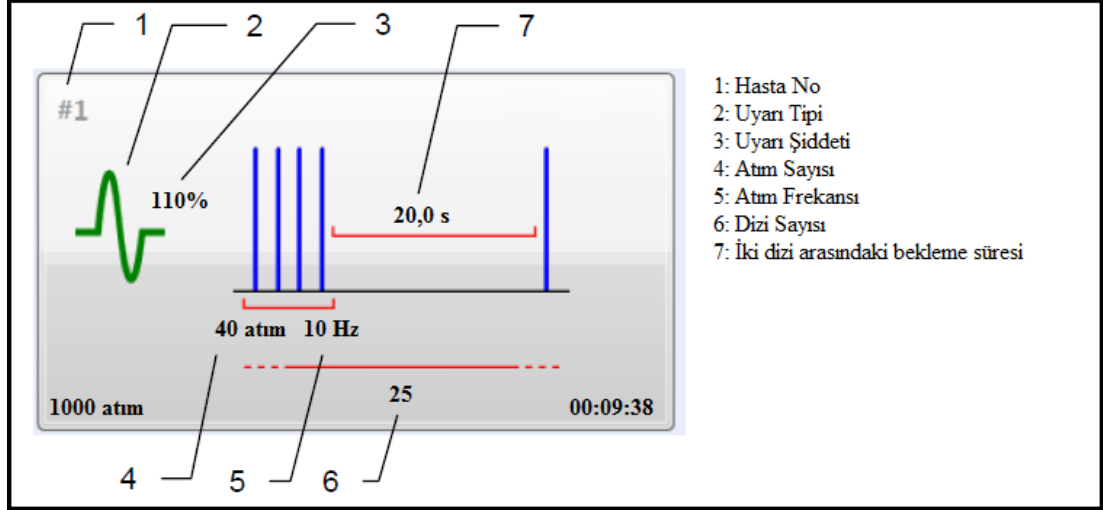
Taklit TMS uygulamasının, gerçek stimülasyonda kullanılan aynı bobinle, ancak bobinin saçlı deriden 45° açıyla uzaklaştırılarak (sagittal hatta 90° lik açı) yerleştirilmesi ile sağlanabileceği bilinmektedir. Bu sayede hastalara gerçek uygulamaya benzer ses ve duysal efekt verilmektedir, ancak bobin yerleşim alanının altındaki kortikal yapılara herhangi bir stimülasyon verilmemektedir (159,160). Taklit uygulama için yukarıda bahsedilen yöntemle; gerçek uygulamada kullanılan bobin ve parametreler uygulanmış, ancak gerçek uygulamadan farklı olarak bobin yerleşimi 45° lik açı ile saçlı deriden uzaklaştırılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Örnek Taklit TMS Uygulaması

Her TMS seansı; 10 Hz frekansta, 2,5 saniye süren her dizide 40 atım olmak üzere, diziler arasında 20 saniye boşluk bırakılarak, ardışık 25 dizi şeklinde uygulanmıştır. Her seans yaklaşık 9-10 dakika sürmüştür (Şekil 4). Uygulama sadece hafta içi yapılarak; günde 2, haftada 10 seans olmak üzere, 2 hafta süreyle 20 seans TMS şeklinde uygulanmıştır. Taklit uygulama seansları için de aynı parametreler uygulanmıştır.

Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba önce 20 seans TMS (toplamda 20000 atım), sonra 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım) verilmiştir. Diğer gruba ise, önce 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım), sonra 20 seans TMS (toplamda 20000 atım) uygulanmıştır. Her iki gruptaki protokol 4 hafta sürmüştür.



Şekil 4. TMS Uyarım Parametreleri¹⁶¹

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hastalara yüz yüze görüşme tekniği uygulanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, kimlerle yaşadığı, mesleği, sigara ve/veya alkol kullanımı, depresif dönem başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif dönem sayısı, son depresif dönem süresi, hastane yatış sayısı, intihar girişimi öyküsü, son depresif döneme kadar kullanmış olduğu antidepresan ilaç öyküsü, halen kullanmakta olduğu antidepresan ilaç bilgisi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık ile ilgili bilgiler bu formda kayıt altına alınmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Max Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, klinisyen derecelemesine dayanan, son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddelik bir ölçektir (162). Depresyon düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman

tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (163). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 199 yılında Akdemir ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (164).

Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği (MADRS)

1979'da Stuart A.Montgomery ve Marie Asberg tarafından geliştirilen, uzman tarafından uygulanan, HAM-D'ye göre depresyonun bedensel belirtilerinin daha az vurgulandığı, hastaların aynı zamanda bedensel hastalıklarının da olduğu koşullarda ya da çalışma sırasında verilen tedavi nedeni ile belirgin somatik yan etkiler yaşamaları beklendiği durumlarda kullanılması önerilen bir ölçektir (165). Ölçekte 10 madde mevcut olup, her madde 0-2-4-6 puanlarında şiddet ölçeklerine ve 1-3-5 puanlarında ara şiddet ölçeklerine göre derecelendirilir. Toplam puan 0-60 arasındadır. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik, güvenilirlik çalışması Özer ve ark.'ları tarafından 2011 yılında yapılmıştır (166). Türkçe formunun duyarlılık ve özgüllük çalışmasında hafif, orta ve belirgin şiddetteki depresyon için kesme noktaları sırası ile 9 ve üzeri, 29 ve üzeri, 36 ve üzeri bulunmuştur (167).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck tarafından 1961 yılında adolesan ve erişkinlerde depresyonun somatik, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtilerinin derecesini ölçmek ve tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek amacıyla geliştirilmiştir (168). Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. 21 maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Özbildirime dayalı likert tipi bir ölçektir. Ölçekteki her madde 0 ile 3 arasında puanlanıp toplanarak depresyon puanı elde edilir. Şiddet olarak; 0-9=Minimal, 10-16=Hafif, 17-29=Orta, 30-63=Şiddetli şeklinde yorumlanmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Tegin (1987) tarafından yapılmıştır (169).

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilen ölçek, bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Uzman tarafından uygulanır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. 8 maddenin toplamı somatik alt skoru, 6 maddenin toplamı ise psişik alt skoru oluşturmaktadır. Toplam skoru ise bu iki alt skorun toplam puanı vermektedir. Değerlendirmede toplam skora göre 17 puan ve altı hafif, 18-24 arası orta, 25 puan ve üzeri ise şiddetli olarak derecelendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark.'ları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (170).

Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi

Hastaların tedaviye yanıt durumu için HAM-D, MADRS, BDÖ ve HAM-A puanlarında başlangıç puanlarına göre %50 ve daha fazla düşme olması “tedaviye yanıt var”, %25-50 düşme “tedaviye kısmi yanıt”, %50’den daha az düşme olması “tedaviye yanıt yok” olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda “remisyon” kararı verebilmek için HAM-D puanının 7 veya altında olması, BDÖ puanlarının 9 veya altında olması gerekli görülmüştür. Tedaviye yönelik bedensel belirtilerdeki değişiklikleri Tedaviye yönelik bedensel belirtilerdeki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla da kullanılan MADRS puanlarının 8 veya altında olması, eşlik eden anksiyete düzeyinin değerlendirildiği HAM-A puanının 7 ve altında olması düzelme olarak kabul edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Bu çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22, Chicago, IL, ABD) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi

kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

SOSYODEMOGRAFIK VERİLER

Çalışma 18-65 yaş aralığında olan 32 (% 84,2) kadın, 6 (%15,8) erkek olmak üzere toplam 38 hasta katılımıyla oluşturulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $44,6 \pm 11,5$ bulunmuştur. Tüm hastaların tedavi öncesi ölçek puanları Tablo 2’de gösterilmiştir. HAM-D ölçeğine göre hastaların 2’sinde (%5,26) hafif, 36’sında (%94,74) orta şiddette depresyon olduğu bulunmuştur.

Tablo 2. Hastaların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları

Ölçek Türü		Ölçek Puanları	
		Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)
HAM-D		20,36 \pm 3,37	20 (13-29)
MADRS		25,44 \pm 5,29	25,5 (14-35)
BDÖ		28,13 \pm 9,31	27,5 (12-51)
HAM-A	Psişik	7,36 \pm 2,46	7 (3-17)
	Somatik	7,15 \pm 3,76	7 (2-17)
	Toplam	14,52 \pm 5,45	13,5 (7-34)

Randomize çift kör seçimle TMS uygulamasının çaprz geçişlerine göre A (önce TMS sonra taklit-TMS) ve B (önce taklit-TMS sonra TMS) gruplarına ayrılan hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 3’de incelenmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, kimlerle yaşadığı, sigara ve/veya alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Ancak A grubunun çalışan sayısı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$).

Tablo 3. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler		Önce TMS Alan Grup A (n=20)	Önce Taklit-TMS Alan Grup B (n=18)	p
Yaş (Ort±SS)		43,7±14,2	45,6±7,8	0,608
Cinsiyet (n, %)	Kadın	17, %85	15, %83,3	0,888
	Erkek	3, %15	3, %16,7	
Medeni Durum (n, %)	Bekâr	5, %25	0, %0	0,071
	Evli	10, %50	13, %72,2	
	Boşanmış/ Dul	5, %25	5, %27,8	
Eğitim Düzeyi (n, %)	İlkokul	12, %60	7, %38,9	0,574
	Ortaokul	2, %10	2, %11,1	
	Lise	2, %10	4, %22,2	
	Üniversite	4, %20	5, %27,8	
Çalışma Durumu (n, %)	Çalışmıyor	9, %45	14, %77,8	0,039*
	Çalışıyor	11, %55	4, %22,2	
Kimlerle Yaşadığı (n, %)	Yalnız	4, %20	2, %11,1	0,453
	Aile bireyleri ile	16, %80	16, %88,9	
Sigara kullanımı (n, %)	Yok	16, %80	14, %77,8	0,867
	Var	4, %20	4, %22,2	
Alkol kullanımı (n, %)	Yok	19, %95	17, %94,4	0,939
	Var	1, %5	1, %5,6	

* $p < 0,05$

KLİNİK VE FARMAKOLOJİK VERİLER

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında hastalık başlangıç yaşı, depresif atak sayısı, son depresif atak süresi, son depresif atak için SNGİ kullanım süresi, ek psikiyatrik hastalık öyküsü, yatarak tedavi öyküsü, intihar girişimi öyküsü, 1. derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü ve fiziksel hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Hastalardan iki remisyonda OKB, birer sosyal fobi, somatizasyon bozukluğu ve dürtü kontrol bozukluğu şeklinde beş vakada eş tanı tespit edilmiştir.

Tablo 4. Grupların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler		Grup A (n=20)	Grup B (n=18)	p
Hastalık başlangıç yaşı (Ort. ± SS)		33,8±14,4	31,8±8,7	0,849
Depresif atak sayısı (n, %)		3,1±1,8	2,8±2	0,875
Son depresif atak süresi (ay) (Ort. ± SS)		5,1±3,2	5,3±2,8	0,964
Son atak için SNGİ kullanım süresi (hf) (Ort. ± SS)		17,5±14,9	18,8±19,5	0,930
Ek psikiyatrik hastalık öyküsü (n, %)	Yok	16, %80	17, %94,4	0,188
	Var	4, %20	1, %5,6	
Yatarak tedavi öyküsü (n, %)	Yok	17, %85	17, %94,4	0,344
	Var	3, %15	1, %5,6	
İntihar girişimi öyküsü (n, %)	Yok	17, %85	14, %77,8	0,566
	Var	3, %15	4, %22,2	
1.derecede akrabada psikiyatrik öykü (n, %)	Yok	10, %50	11, %61,1	0,540
	Depresyon var	5, %25	5, %27,8	
	Diğer psikiyatrik hastalık var	5, %25	2, %11,1	
Fiziksel hastalık öyküsü (n, %)	Yok	13, %65	7, %38,9	0,107
	Var	7, %35	11, %61,1	

Hastaların almakta oldukları farmakolojik tedavi özellikleri Tablo 5'te incelenmiştir. İki grup arasında kullanılan SNGİ türü ve ek psikiyatrik ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Diğer taraftan grup A'nın venlafaksin ve duloksetin dozu diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,004 ve p=0,0001). Grup B'de bir hasta daha yüksek dozlarda tolere edemediği cinsel yan etkiler, diğeri kan basıncı yüksekliği nedeniyle toplam 2 hasta venlafaksin tedavisini 75mg/gün dozunda kullanmıştır. Venlafaksin kullanan diğer tüm hastalar 150-300 mg/gün arası dozlarda, duloksetin kullanan tüm hastalar 60-120mg/gün arası dozlarda kullanmıştır.

Tablo 5. Grupların Farmakolojik Tedavi Özellikleri

Farmakolojik tedavi özellikleri		Grup A	Grup B	P
Kullanılan SNGİ (n, %)	Venlafaksin	9, %45	12, %66,7	0,180
	Duloksetin	11, %55	6, %33,3	
Venlafaksin dozu (Ort±SS)		225±64,9	150±45,2	0,004*
Duloksetin dozu (Ort±SS)		92,7±28,3	80±30,9	0,0001*
Ek psikiyatrik ilaç kullanımı (n, %)	Yok	10, %50	12, %66,7	0,299
	Var	10, %50	6, %33,3	

* $p < 0,05$

Hasta gruplarının tedavi öncesi ölçek puanları Tablo 6’da gösterilmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında HAM-D, MADRS, BDÖ ve HAM-A (psişik alt puan, somatik alt puan, toplam puan) ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Tablo 6. Grupların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları

Ölçek Türü	Grup A		Grup B		p	
	Ort±SS	Ortanca (min-max)	Ort±SS	Ortanca (min-max)		
HAM-D	20,2±3,3	20,5 (13-27)	20,5±3,4	20 (15-29)	0,823	
MADRS	25,5±5,4	25,5 (14-34)	25,3±5,2	25,5 (18-35)	0,902	
BDÖ	27,9±10,4	27,5 (13-51)	28,3±8,2	29 (12-43)	0,901	
HAM-A	Psişik	7,7±3,1	7 (3-17)	7±1,4	7 (5-9)	0,613
	Somatik	7,8±4,5	7 (2-17)	6,4±2,5	6 (2-12)	0,274
	Toplam	15,5±6,9	14 (7-34)	13,4±2,9	13,5 (8-21)	0,566

GRUPLARIN TAKİP SÜREÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma öncesi (0.hf), çapraz geçiş aşaması (2.hf) ve çalışma sonundaki (4.hf) ölçek puanlarındaki değişimler ortalama ve standart sapma olarak her iki grubun kendi içinde incelenmiştir (Tablo 7).

Grup A'da, HAM-D'ye göre hem TMS, hem de taklit-TMS sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturan azalma saptanmıştır ($p=0.004$ ve $p=0,034$). Grup B'de ise, HAM-D'ye göre taklit-TMS sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, TMS sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır ($p=0,018$).

Tüm hastalar ilaç türüne göre (venlafaksin, duloksetin) iki gruba ayrıldığında iki grubun ilk ve son HAM-D puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,552$ ve $p=0,941$).

MADRS'a göre her iki grubun TMS sonunda ve taklit-TMS sonundaki puanlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup A'da, BDÖ'ye göre TMS sonrası ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken, taklit-TMS sonunda ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,006$). Grup B'de BDÖ'ye göre hem taklit-TMS, hem de TMS sonunda ölçek puanlarında anlamlı olarak azalma saptanmıştır ($p=0,001$ ve $p=0,0001$).

Grup A'da, HAM-A toplam puanı TMS sonunda anlamlı azalma gösterirken, HAM-A psikişik alt puanları taklit-TMS sonunda anlamlı azalma göstermiştir ($p=0,027$ ve $p=0,027$). HAM-A somatik alt puanlarındaki azalma TMS veya taklit-TMS sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup B'de HAM-A toplam puanı taklit-TMS sonunda anlamlı azalma gösterirken, HAM-A psikişik alt puanları TMS sonunda anlamlı azalma göstermiştir ($p=0,0001$ ve $p=0,047$). HAM-A somatik alt puanlarındaki azalmalar TMS veya taklit-TMS sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Her iki grupta da çalışma öncesi (0.hf) ve çalışma sonundaki (4.hf) tüm ölçek ve alt ölçeklerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 7. Grupların Kendi İçlerinde Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Grup	Süreç / p	HAM-D	MADRS	BDÖ	HAM-A		
					Psişik	Somatik	Toplam
					Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Grup A	0.hf	20,2±3,3	25,5±5,4	27,9±10,4	7,7±3,1	7,8±4,5	15,5±6,9
	2.hf	13,4±5,7	18,6±8,4	22,7±12,8	5,3±2,4	5,5±3,8	11,5±5,5
	4.hf	9,5±5,1	13,7±8	16,9±14,1	3,4±2	3,9±3	7,3±4,7
	P ₁	0,004*	0,027*	0,173	0,291	0,707	0,027*
	P ₂	0,034*	0,027*	0,006*	0,027*	0,098	0,291
	P ₃	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,003*	0,0001*
Grup B	0.hf	20,5±3,4	25,3±5,2	28,3±8,2	7±1,4	6,4±2,5	13,4±2,9
	2.hf	16,3±6,9	18,4±7,1	20,2±9,6	4,7±1,6	4,5±2,7	8,5±3,5
	4.hf	9,9±7,6	10,3±6	12,2±8,5	3±1,7	2,8±2,4	5,9±3,8
	P ₁	0,073	0,008*	0,001*	0,166	0,073	0,0001*
	P ₂	0,018*	0,018*	0,0001*	0,047*	0,137	0,116
	P ₃	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,0001*

p₁: çalışma öncesi-2.hf arasındaki p değeri

p₂:2.hf-4.hf arasındaki p değeri

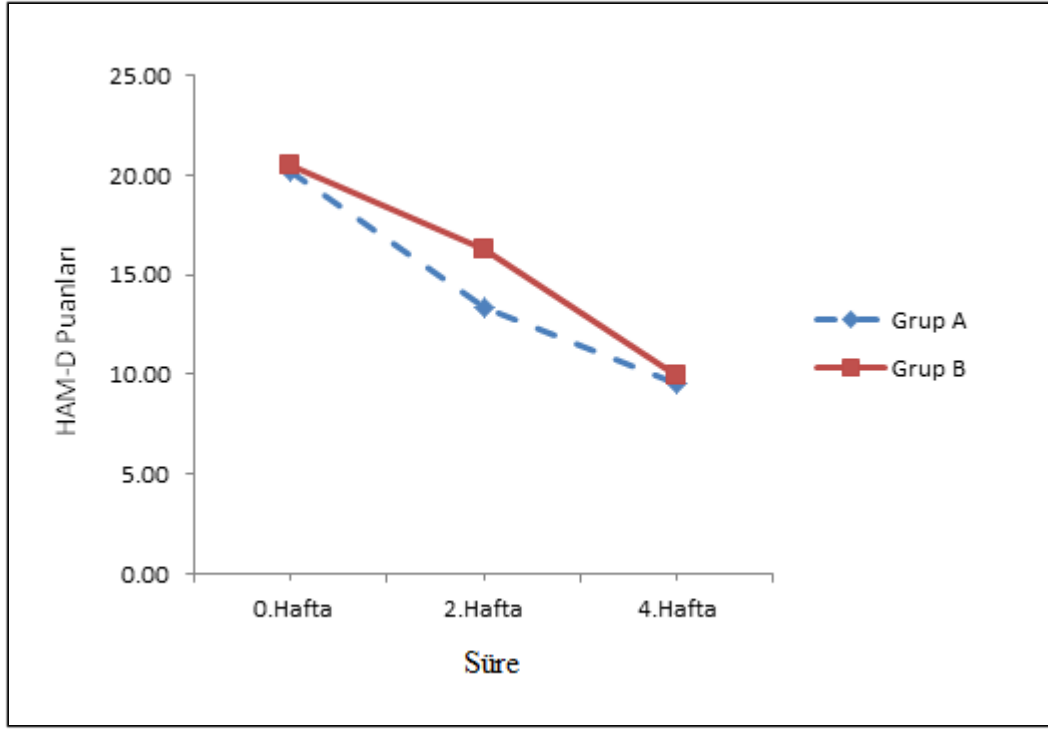
p₃: çalışma öncesi-4.hf arasındaki p değeri

**p<0,05*

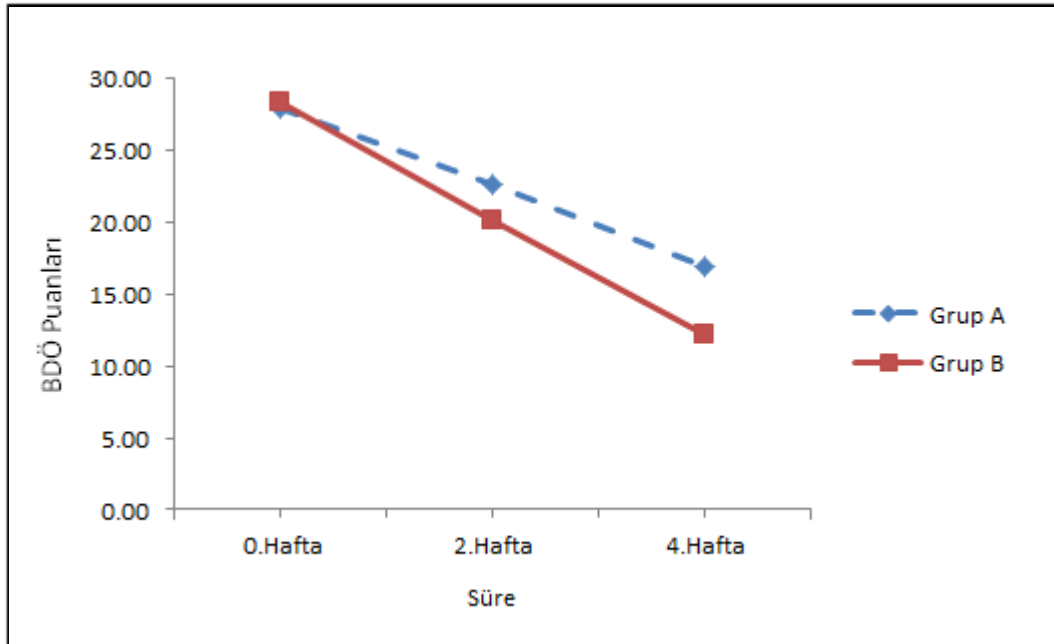
Her iki grup çalışma öncesi (0.hf), çapraz geçiş aşaması (2.hf) ve çalışma sonunda (4.hf) ölçek puanları ortama ve standart sapmaları bazında birbiri ile karşılaştırılarak incelenmiştir (Tablo 8). Her iki grubun tüm ölçek ve alt ölçeklerinde hem 2.hf hem 4.hf sonundaki puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Grupların HAM-D ve BDÖ ölçek puanları Şekil 5 ve Şekil 6'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Ölçek Türü	Süreç	Grup A (Ort±SS)	Grup B (Ort±SS)	p	
HAM-D	0.hf	20,2±3,3	20,5±3,4	0,823	
	2.hf	13,4±5,7	16,3±6,9	0,164	
	4.hf	9,5±5,1	9,9±7,6	0,758	
MADRS	0.hf	25,5±5,4	25,3±5,2	0,902	
	2.hf	18,6±8,4	18,4±7,1	0,907	
	4.hf	13,7±8	10,3±6	0,156	
BDÖ	0.hf	27,9±10,4	28,3±8,2	0,901	
	2.hf	22,7±12,8	20,2±9,6	0,511	
	4.hf	16,9±14,1	12,2±8,5	0,226	
HAM-A	Psşik	0.hf	7,7±3,1	7±1,4	0,613
		2.hf	5,3±2,4	4,7±1,6	0,582
		4.hf	3,4±2	3±1,7	0,529
	Somatik	0.hf	7,8±4,5	6,4±2,5	0,274
		2.hf	5,5±3,8	4,5±2,7	0,668
		4.hf	3,9±3	2,8±2,4	0,282
	Toplam	0.hf	15,5±6,9	13,4±2,9	0,566
		2.hf	11,5±5,5	8,5±3,5	0,053
		4.hf	7,3±4,7	5,9±3,8	0,316



Şekil 5. Grupların HAM-D Puan Karşılaştırmaları



Şekil 6. Grupların BDÖ Puan Karşılaştırmaları

Her iki grubun çapraz geçiş aşaması (2.hf) ve çalışma sonundaki (4.hf) ölçek puanlarındaki değişim farkları ortama ve standart sapmaları bazında incelenmiştir (Tablo 9).

Grup A'da HAM-D puanları TMS sonunda $6,85 \pm 3,93$ puan düşerken, taklit-TMS sonunda $3,85 \pm 4,3$ puan düşmüştür. Grup B'de HAM-D puanları taklit-TMS sonunda $4,16 \pm 4,84$ puan düşerken, TMS sonunda $6,38 \pm 5,84$ puan düşmüştür. İki grup arasında HAM-D değişim farkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$).

MADRS puan değişim farkları her iki grupta da TMS sonunda, taklit-TMS'ye göre daha fazla olmuştur, ancak bu değişimler anlamlı saptanmamıştır.

Grup A'da BDÖ'ye göre TMS sonundaki değişim, taklit-TMS sonundaki değişimden daha düşük kalmıştır (sırasıyla $5,2 \pm 6,03$ ve $5,8 \pm 7,81$). Grup B'de ise 2.hf ve 4.hf puanları birbirine çok yakın bulunmuştur (sırasıyla $8,05 \pm 7,8$ ve $8,05 \pm 6,11$).

Grup A'nın HAM-A puanlarının TMS sonundaki değişimi, taklit-TMS sonundaki değişimden daha düşük kalmıştır (sırasıyla $3,95 \pm 4,46$ ve $4,2 \pm 4,69$). Grup B'de HAM-A'ya göre taklit-TMS sonundaki değişim, TMS sonundaki değişimden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $4,94 \pm 3,65$ ve $2,55 \pm 4,84$).

Tablo 9. Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişim Farkları

Ölçek Türü	Süreç	Grup A (Ort±SS)	Grup B (Ort±SS)	p	
HAM-D	0.hf ile 2.hf farkı	6,85±3,93	4,16±4,84	0,032*	
	2.hf ile 4.hf farkı	3,85±4,3	6,38±5,84	0,171	
	0.hf ile 4.hf farkı	10,7±5,19	10,55±6,6	0,940	
MADRS	0.hf ile 2.hf farkı	6,95±5,35	6,88±4,87	0,660	
	2.hf ile 4.hf farkı	4,9±5,69	8,11±6,43	0,115	
	0.hf ile 4.hf farkı	11,85±3,77	15±4,62	0,091	
BDÖ	0.hf ile 2.hf farkı	5,2±6,03	8,05±7,8	0,212	
	2.hf ile 4.hf farkı	5,8±7,81	8,05±6,11	0,120	
	0.hf ile 4.hf farkı	11±8,37	16,11±8,44	0,070	
H A M - A	Psişik	0.hf ile 2.hf farkı	2,35±3,18	2,22±2,36	0,890
		2.hf ile 4.hf farkı	1,9±2,42	1,72±1,7	0,857
		0.hf ile 4.hf farkı	4,25±3,69	3,94±2,6	0,772
	Somatik	0.hf ile 2.hf farkı	2,3±3,46	1,94±2,79	0,732
		2.hf ile 4.hf farkı	1,6±2,28	1,61±1,78	0,784
		0.hf ile 4.hf farkı	3,9±4,27	3,55±3,27	0,784
	Toplam	0.hf ile 2.hf farkı	3,95±4,46	4,94±3,65	0,214
		2.hf ile 4.hf farkı	4,2±4,69	2,55±4,84	0,295
		0.hf ile 4.hf farkı	8,15±7,15	7,5±4,86	0,748

* $p < 0,05$

Grupların HAM-D'ye göre yanıt oranları Tablo 10'da incelenmiştir. Grup A'da 20 seans TMS sonunda 6 (%30) hasta tedaviye yanıt vermiş; eklenen 20 seans Taklit-TMS ile 13 (%65) hasta tedaviye yanıt vermiştir. Grup B'de, taklit-TMS sonunda 4 (%22,2) hasta tedaviye yanıt verirken; TMS esnasında da 7 (%38,9) hasta tedaviye yanıt vererek toplamda 11 (%61,1) hastanın tedaviye yanıt verdiği görülmüştür.

Grup ayrımı yapmaksızın olguların tamamı bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma sonunda 24 (%63) hastanın tedaviye yanıt verdiği, 6 (%16) hastanın kısmi yanıt verdiği, 8 (%21) hastanın ise yanıt vermediği bulunmuştur.

Tablo 10. Grupların HAM-D'ye Göre Yanıt Değişimleri

HAM-D Ölçek Karşılaştırması	Tedaviye yanıt**	Grup A (n, %)	Grup B (n, %)	p
2. Hafta	Yok	7, %35	13, %72,2	0,037*
	Kısmi	7, %35	1, %5,6	
	Var	6, %30	4, %22,2	
4.Hafta	Yok	3, %15	5, %27,8	0,540
	Kısmi	4, %20	2, %11,1	
	Var	13, %65	11, %61,1	

* $p < 0,05$

**Yanıt yok: HAM-D puanlarında azalma $< \%25$, Kısmi yanıt: HAM-D puanlarında azalma $\%25-50$, Yanıt var: HAM-D puanlarında azalma $\geq \%50$

Tablo 11'de Grup A ve B'nin HAM-D'ye göre remisyon oranları gösterilmiştir.

Hastaların tamamı bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma sonunda 16 (%42,1) hastanın remisyonla ulaştığı bulunmuştur.

Tablo 11. Grupların HAM-D'ye Göre Remisyon Oranları

HAM-D'ye Göre Remisyon	Remisyon*	Grup A (n, %)	Grup B (n, %)	p
2.hf	Yok	17, %85	15, %83,3	0,888
	Var	3, %15	3, %16,7	
4.hf	Yok	12, %60	10, %55,6	0,782
	Var	8, %40	8, %44,4	

*Remisyon var: HAM-D puanı ≤ 7 , Remisyon yok: HAM-D puanı > 7 .

YAN ETKİLERE DAİR BULGULAR

Hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Olguların 8'i (%21,05) baş ağrısı, 1'i (%2,63) kulak çınlaması, 1'i (%2,63) de sersemlik hali tariflemişlerdir (Tablo 12). Yan etki tarifleyen olguların tamamında tıbbi bir müdahalede bulunulmasına gerek olmadan yan etkilerin kendiliğinden düzeldiği görülmüştür. Ayrıca yan etki nedeniyle çalışmayı yarıda bırakan hasta olmamıştır.

Tablo 12. Yan Etkiler

Yan Etki		Sayı	Oran
Yok		28	%73,69
Var	Baş Ağrısı	8	%21,05
	Kulak Çınlaması	1	%2,63
	Sersemlik Hali	1	%2,63

TARTIŞMA

Bu çalışmaya başlangıçta 42 hasta alınmıştır. Çalışmayı tamamlayan hasta 38'dir. Çalışmayı terkeden dört kişiden ikisi tedaviye geliş gidişte zorluk yaşadığı iki tanesi de tedaviden fayda görmediğini belirterek çalışmanın başında çalışmadan ayrılmıştır. Bu çalışma günde 2 seans toplam 4 hafta sürecek şekilde planlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda TMS tedavisinin daha uzun süreli uygulamalarında (6-8 hf) etkinliğinin artabileceği ancak çalışmayı bırakma oranlarının da artabileceği belirtilmiştir (171,172). TMS tedavisinin uygulanabilirliği için günümüzde daha kısa süren (2hf-4hf) tedavi protokolleri yaygındır (173,174).

Çalışmadaki hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetinde (n=32) orta yaş (44,6±11,5) bireylerden oluşmuştur. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu majör depresyon bozukluğunun özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiği ve kadınlarda iki kat daha sık görüldüğünü vurgulamaktadır (4,44,57). Bu çalışmada da gözlenen bu durum depresyonun doğasıyla uyumluluk göstermektedir. Kadınlarda depresyonun daha sık görülmesini açıklayan çalışmalar, genetik ve üreme işlevi, nörotransmitter, nöroendokrin ve sirkadiyen sistemleri içeren beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, kadının toplumsal ve kültürel konumu, sorunlarla başa çıkma tarzları gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel etkileri içeren birçok faktörün etkileşmesinden kaynaklandığı görüşünü ileri sürerler (175,176). Depresyonla ilgili tutum ve tedavi arayışında erkeklerin geleneksel yargılar ve/veya erkeklerde daha fazla damgalanma kaygısı etkisiyle daha az başvurusu da olasılıkla kadın hasta sayısının fazla olmasına yol açmaktadır (177,178). Çalışmaya katılım, haftada 5 gün ve 4 hafta süreli ayaktan takip gerektiği için çalışmadaki çalışan hasta sayısı düşük sayıdadır. Türkiye'de istihdam oranlarının erkek nüfusta daha fazla olması da çalışmadaki erkek hasta sayısının (n=6) düşük kalmasına neden olmuş olabilir (179). Araştırmanın hasta popülasyonunun poliklinik başvurularından sağlanması ve tedavinin de buradan sürdürülmesi hasta seçiminde bir miktar yanlılık yaratmış olduğu düşünülebilir.

Tüm hastaların yaş ortalaması 44,6±11,5 bulunmuştur. Bu durum pekçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (Chen ve ark. (173), Baeken ve ark. (180), Speer ve ark.(181)). Bunun yanısıra TMS tedavisinin antidepresan etkisinin daha genç yaşta daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (174). Yaş arttıkça

beynin atrofiye uğraması ve saçlı deri ile prefrontal korteks mesafe artışı TMS'nin oluşturturduğu manyetik alanın hedeflenen kortikal dokudaki elektriksel aktivitesini azaltarak daha az nöroplastik değişiklikler yaratabildiği bildirilmektedir (182).

Hastaların %50'si (n=19) ilkokul mezunu, %60'ı (n=23) çalışmıyordu, ayrıca %15,8'i yalnız yaşıyordu. Hastaların eğitim seviyesinin ve sosyokültürel durumlarının yüksek olmadığı gözlenmektedir. Bunun sebebi düşük sosyal sınıfa ait bireylerde depresyonu da içeren ruhsal bozuklukların sıklığındaki artıştan kaynaklı olabilir (175).

Hastaların sosyodemografik özellikleri iki grup arasında karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, kimlerle yaşadığı, sigara ve/veya alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yokken, Grup A'nın çalışan sayısı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,039). Mevcut çalışmalarda TMS'ye çalışma durumunun etkisiyle ilgili bir veriye rastlamadık. Çalışan hasta durumu açısından ortaya çıkan bu fark, hastaları gruplara ayırmada randomizasyondan kaynaklı olabilir.

A ve B hasta gruplarının son depresif atak sayısı (sırasıyla 3,1±1,8 ve 2,8±2) ve son depresif atak süreleri (sırasıyla 5,1±3,2 ve 5,3±2,8 ay) değerlendirildiğinde hastaların ağırlıklı olarak kronikleşme sürecine giden ve tedaviye dirençli hasta grubuna dâhil olduklarını göstermektedir. Literatüre göre tedaviye daha az dirençli depresyon hastalarında TMS'nin etkinliği artmaktadır (183,184,185).

Grupların 1.derece yakınlarında depresyon öyküsü olanlar Grup A'da 5 (%25), Grup B'de 5 (%27,8) olmak üzere toplam 10 olguda gözlenmiştir. Major depresyonun ailesel özelliği birçok çalışmada belirtilmiştir. Depresyonu olan hastaların çocuklarında, aile öyküsü olmayanlara göre üç ya da dört kat daha fazla risk olduğu belirtilmiştir (48). Çalışma popülasyonumuz da depresyonun ailesel geçiş özelliklerini göstermektedir.

Çalışmamızdaki tüm hastalar TMS başlamadan önce almakta oldukları antidepressan tedavisine aynı dozda devam etmişlerdir (Bkz Tablo 5). Grup A'da hem venlafaksin hem de duloksetin günlük doz ortalaması diğer gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonucun randomizasyondan kaynaklı olduğu

düşünülmüştür. Çalışmamızda ilaç türüne göre TMS tedavisinde bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Grup B'den bir hasta daha yüksek dozlarda tolere edemediği cinsel yan etkiler, diğeri kan basıncı yüksekliği nedeniyle venlafaksin tedavisini düşük dozda (75mg/gün) kullanmıştır. Bu iki hasta da TMS tedavisine yanıt vermiştir. Bu veri depresyonda farmakolojik tedavinin yan etkileri nedeniyle düşük doz sürdürmek zorunda kalınan hastalarda TMS eklenmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Venlafaksin kullanan diğer tüm hastalar alması gerektiği dozda (150-300 mg/gün) ilaçlarını kullanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda mevcut farmakolojik tedaviye eklenen TMS'nin, sadece TMS alanlara göre daha yüksek tedavi etkinliği olduğunu belirtmiştir (186,187). Bu yüzden çalışmada daha iyi tedavi yanıtı göstermesi amacıyla farmakoterapiye ek olarak TMS verilmiştir.

10 Hz (yüksek) frekansta, %110 motor eşikle, her seansta 1000 vuru ile günde 2 seans verilen TMS'yi tüm hastalar iyi ölçüde tolere etmiştir. Hastaların 10'unda ciddi olmayan yan etkiler görülmüştür (Bkz. Tablo 12). Yapılan çalışmalarda TMS'nin en ciddi yan etkilerinden biri nöbet olup az sayıda olgu bildirilmiştir. Beyin uyarımı yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında bu risk artmaktadır (188,189). Oberman ve ark.'larının yaptığı çalışmada tetra-patlamalı 50Hz frekansta uygulanan TMS türünün 4500 seansında sadece birinde nöbet gelişmiştir (152). George ve ark.'ları intihar düşüncesi olan hastalara 3 gün boyunca 54.000 atım sol DLPFK'e TMS uyguladıkları çalışmalarında ve kısa bir tedavi süresi boyunca yüksek dozlarda TMS'nin uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermişlerdir (190). Bu çalışmada hastalarda herhangi bir nöbet gözlenmemiştir. Literatüre göre en sık yan etki baş ağrısıdır (27). 2008 yılında yapılan bir metaanalizde TMS uygulanan hastaların %28'inde baş ağrısı bildirilmiştir (26). Bu çalışmada da en sık yan etki baş ağrısı olup literatürle uyumludur. Muhtemelen uygulama esnasındaki postürün korunması ve manyetik alandan kaynaklı sebepler buna yol açmış olabilir (27).

Bu çalışmada hastalara günde 2 seans TMS/taklit-TMS verilmiş ve araştırmanın 4 haftada tamamlanması sağlanmıştır. O'Reardon ve ark.'ları TMS tedavi süresini 4-6 haftaya yayarak daha uzun uyarı dönemleri ile tedavinin etkinliğini arttırdığını tespit etmişlerdir (191). Ancak, tedavi verme süresi atırıldıkça hastaların tedaviyi terk etme oranları da yükselmektedir (171). Bu çalışmada

mümkün olduğunca tedaviyi terk etme oranlarını en aza indirmek amacıyla 4 haftalık bir tedavi süresi seçilmiştir. TMS tedavisi süresince gün içinde daha fazla seans TMS almak (172,192) ve günlük daha yüksek atım sayısı (193) uygulamak daha hızlı antidepresan etki oluşturabilir ve çalışmayı terk etme oranlarını düşürür (171). Theleritis ve ark.'larının günde 1 ve 2 seans TMS uygulanan taklit kontrollü yaptığı çalışmada 3 haftalık tedavi sonunda, günde 2 seans TMS alan hastaların günde 1 kez alanlardan daha yüksek tedaviye yanıt ve remisyon oranları gözlemlenmiştir. Seans ve günlük atım sayısı tedavi yararlılığını artıran önemli faktörlerdir. Ancak tedavinin uzunluğu ve yan etkiler açısından günde daha fazla seans uygulanabilir.

Çalışmaya katılan 38 hastanın tedavi öncesi HAM-D ortalama puanları 20,3 iken tedavi sonrası 9,7'ye gerilemiştir. BDÖ ortalama puanları ise tedavi ile 28,1'den 14,7'ye gerilemiştir. Bu sonuçlar hastaların TMS'den fayda gördüğünü göstermektedir. Çalışma gruplar halinde ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde Grup A ve Grup B'nin tedavi öncesi HAM-D ortalama puanları sırasıyla 20,2 ve 20,5 şeklinde bulunmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında TMS tedavisi için çalışmalara dâhil edilen depresyon hasta gruplarının HAM-D ortalama puanları çoğunlukla 19-30 aralığında raporlanmıştır (194). Ayaktan takipte zorluk yaratacağı düşüncesiyle psikotik özellikler gösteren depresyon ve/veya intihar riski bulunan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi, tedavi öncesi ölçek puan ortalamalarının nispeten düşük kalmasına neden olmuş olabilir.

Hastaların HAM-D'ye göre ikisi hafif, 36'sı orta şiddette, BDÖ'ye göre 4'ü hafif, 16'sı orta, 18'i ağır şiddette depresyon olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda BDÖ'de kadınlar, yaşlılar, düşük eğitim düzeyinde ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukların varlığında; olduğundan yüksek puanların işaretlendiği bildirilmiştir (195). Bu çalışmadaki hastaların yarısının ilkokul mezunu olması, çoğunluğunun kadın olması BDÖ'deki şiddet düzeyinin tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından uygulanan HAM-D ve MADRS'a göre daha fazla olmasını açıklayabilir.

Çalışmanın 2. haftasına gelindiğinde, yani Grup A sadece 20 seans TMS, Grup B sadece 20 seans taklit-TMS aldığında ölçekler tekrarlanmıştır. Bu aşamada HAM-D Grup A'da %34, Grup B'de %20 azalma göstermiştir. Her grup kendi içinde

değerlendirildiğinde; bu azalma Grup A'da istatistiksel olarak anlamlıyken Grup B'deki anlamlı değildir ($p=0,004$ ve $p=0,073$). Ayrıca iki grup karşılaştırıldığında ölçek puanlarındaki azalma Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,032$). HAM-D'ye göre Grup A'da %65'i tedaviye kısmi ya da tam yanıt vermişken Grup B'de bu oran %28 olarak bulunmuştur. Tedaviye yanıt açısından Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,037$). Bu sonuçlar yapılan metaanalizlere benzer olarak TMS tedavisinin taklit-TMS'ye üstün olduğunu göstermektedir (22,24).

Gruplar BDÖ ölçeğiyle 2. hafta sonunda karşılaştırıldığında depresyon düzeyindeki azalma Grup A'da istatistiksel olarak anlamlı değilken Grup B'deki anlamlı bulunmuştur ($p=0,073$ ve $p=0,001$). Ancak iki grubun ölçek puanlarındaki azalmanın karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,212$). Grup B'de taklit-TMS'nin BDÖ puanlarında belirgin azalma yaratması, uygulama aşamasında temas yüzeyinin azlığı nedeniyle iki kez uygulanan bir makine tedavisine yönelik endişeyi azaltmış olabilir, ayrıca BDÖ ölçeğinin özellikleri ve plasebo etkisi de bu sonuca katkı sağlamış olabilir. Bu çalışmaya benzer olan Baeken ve ark.'larının çapraz geçişli yüksek frekanslı (20 Hz) 5 günlük toplam 31200 atım olacak şekilde TMS verilen 40 TDD hastasında yapılan çalışmada önce TMS alan grupta önce taklit-TMS alan grup karşılaştırıldığında HAM-D puanları azalmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bir diğer randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 2 haftalık 10Hz frekanslı TMS uygulanan 9'u aktif 14'ü taklit olarak ayrılan depresyon hastalarında HAM-D ve MADRS değerlendirmesinde gruplar arası anlamlı fark oluşturmayan depresif belirtilerde iyileşme saptanmıştır (174). Martin ve ark.'larının değerlendirdiği 14 araştırmada ($n=372$), HAM-D'ye göre gerçek uyarının taklit uyarandan daha etkili olduğunu, ancak, BDÖ'ye göre taklit ve gerçek uyarıların etkinliği açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (21).

Brunoni ve ark.'larının metaanalizinde, TMS'deki plasebo etkisinde yaş veya cinsiyetin etkili olmadığı öne sürülmüştür. Ayrıca farmakolojik müdahalelere ek tedavi olarak kullanıldığında plasebo yanıtlarının çoğunlukla yüksek görüldüğü belirtilmiştir (196). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada pekçok başarısız

farmakolojik ve psikoterapötik müdahaleden sonra bile, bazı hastaların yeni tedaviler için iyileşme umutları ve inançlarının güçlü plasebo etkiler yarattığı bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalar araştırmalara alındıklarında uzmanlardan duygu durumlarını olumlu yönde etkileyebilecek çok fazla özen ve ilgi gördükleri için hastaların tedavi yanıtlarında artış olduğu belirtilmiştir (197).

Bizim çalışmamızda gerçek uyarım etkilerini en aza indiren 45°'lik açıyla taklit-TMS protokolünün oluşturulmasına rağmen (159), taklit-TMS'nin amaçlanan klinik iyileşmeyi sağlayabilecek kısmen aktif uyarım oluşturabileceğini savunan çalışmalar da vardır (198). Bu etkiyi bertaraf etmek için piyasada taklit başlıklar (*sham coil*) mevcut olsada yüksek maliyetli olduğu için kullanımı yaygın değildir (199). Ayrıca bazı çalışmalarda taklit-TMS'nin bazı antidepresan etkileri gösterdiği ve bu plasebo etkisinin de genellikle hafif-orta şiddette MDB hastalarında görüldüğü vurgulanmıştır (200).

Literatürde depresif tabloya somatik yakınmaların eşlik etmesi TMS tedavisine iyi yanıtın prediktörlerinden biri olarak vurgulanmıştır (201). Bu çalışmada hastaların somatik yakınmalar ile TMS ilişkisi gösterilememiştir.

2.hafta sonunda HAM-A ölçeğinde her iki grupta anlamlı düşüş saptanırken ($p=0,0$ ve $p=0,0$); psişik ve somatik alt ölçeklerin gerilediği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmağı görülmüştür. Hastalardaki anksiyete düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan HAM-A'ya göre Grup A'da %25, Grup B'de %36 azalma bu çalışmada TMS'nin depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinde taklit-TMS'den üstün olmadığına işaret etmektedir. Literatürde bu bulgumuzu destekleyen çalışmaların (146,202) yanı sıra aksini savunan pek çok çalışma (143,144,145,201) da mevcuttur. Bu konuda örneklem sayısının daha fazla olduğu daha kapsamlı çalışmalarla HAM-A alt ölçeklerinin de daha güvenilir yorumlanmasını sağlayacak bilgilere ihtiyaç vardır.

Çalışmanın 2. ile 4. hafta arasındaki farklar değerlendirildiğinde her iki grupta HAM-D, MADRS ve BDÖ puanlarının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Grup A için $p=0,034$; $p=0,027$; $p=0,006$ ve Grup B için $p=0,018$; $p=0,018$; $p=0,001$). Ancak bu azalma Grup B'de her üç ölçeğe göre daha fazladır. Bunun sebebi Grup B'nin 2.

ve 4. hafta arasında aktif TMS almış olmasıdır. Tedaviye kısmi ya da tam yanıt HAM-D'ye göre Grup A'da %65'den %85'e, Grup B'de %28'den %72'ye yükselmiştir. Bu sonuçlar TMS'nin TDD'da faydalı olduğunun bulgusudur. Grup A'daki puan ortalamalarının azalma ve tedaviye yanıtındaki artışın sebebi ilk 2 hafta verilen aktif TMS'nin etkilerinin devam etmesinden kaynaklı olabilir. TMS'nin, aktif sürdürüm tedavisi olmadan antidepresan etkisini araştıran Kedzior ve ark.'ları literatürdeki 16 çift-kör, randomize taklit kontrollü çalışmanın metaanalizinde tedaviden 2 hafta sonra; başlangıçta hastalık şiddeti daha düşük, unipolar depresyonlu, psikotik belirtileri olmayan, tedaviye dirençli ve antidepresan ilaç alan olgularda takipte antidepresan etkinin daha fazla devam ettiğini tespit etmişlerdir. Uzun süreli takipte (8-16 hafta) ise çalışmaların etki büyüklükleri takip süresi daha kısa (1-4 hafta) olanlara göre daha düşük bulunmuştur (203). Theleritis ve ark.'larının yaptığı çalışmada 89 TDD hastasının 3 haftalık TMS tedavisinden 2 hafta sonraki takibinde HAM-D puanlarında bir miktar daha azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın TMS'nin bazı hastalarda geç etki gösterdiği şeklinde açıklanmıştır (204). Bu çalışmaların sonuçları da bulgularımızı desteklemektedir. Bu konuda daha uzun süreli takipler TMS'nin gecikmiş etkisinin aydınlatılması açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın sonunda her iki grup da 20 seans TMS ve 20 seans taklit-TMS olmak üzere toplam 40 oturuma katılmıştır. İki grupta da başlangıç ile son HAM-D, MADRS, BDÖ ve HAM-A puanları arasında anlamlı olarak azalma gözlenmiştir (İki grupta tüm ölçekler için $p=0,0001$). Bu azalmalar tüm ölçeklerde yaklaşık %40-50 olarak bulunmuştur (Bkz. Tablo 9). Bu sonuçlar tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde hastaların %63'ünde tedaviye yanıt, %42'sinde remisyon gözlenmiştir. Çalışmamızdaki yüksek tedavi ve remisyon oranlarını, tedavi öncesi depresyon şiddetlerinin nispeten düşük olması, kadınların çoğunlukta olması, plasebo etkisi ve farmakoterapiye ek olarak uygulanması ile açıklanabilir. 2014 yılında 1583 olguyu kapsayan 40 çalışmayı inceleyen bir metaanalizde yüksek frekanslı (>1Hz), tedaviye dirençli, psikotik olmayan, tedavi öncesi ölçek puanları daha düşük olan, kadın hastalarda TMS'nin sonrası ölçek puanlarının daha belirgin düştüğü belirtilmiştir (142).

Literatürde TMS'nin TDD'deki etkinliğini araştıran çalışmalarda TMS uygulama bölgesi, frekansı, motor eşiği, toplam uyarı sayısı ve veriliş süresi, hastaların sosyodemografik özellikleri ve mevcut farmakolojik tedavileri ile ilgili veriler oldukça heterojendir. Tarhan ve ark.'larının 419 TDD olgusunda yaptığı çalışmada farmakolojik tedaviye ek olarak sol DLPFK üzerine, %100 motor eşikle, 25 Hz 1000 atım 20 seans TMS uygulanması sonrası ortalama HAM-D puanları $22,59 \pm 5,92$ 'dan $10,50 \pm 5,83$ 'e düşmüş ve hastaların %64'ünün tedaviye cevap verdiği, %33'ünün remisyona ulaştığı bildirilmiştir (155). Chen ve ark.'larının, 20 TDD olgusu ile yaptıkları 2 haftalık çalışmanın sonunda; sol DLPFK üzerine 20 Hz frekansta 10 seans uygulanan TMS sonrası HAM-D puanları $23,5 \pm 1,9$ 'dan, $9,6 \pm 1,5$ 'ye düşmüş, tedaviye cevap oranı %70 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada uyarım şiddeti motor eşik değerinin %90'ı şeklindedir (173). Jhanwar ve ark.'ları, 21 TDD olgusuna 10Hz frekansta, %110 motor eşikle, seans başına 625 atım ile 4 haftalık rTMS tedavisi sonucunda tedaviye yanıt oranı %57 olarak bulunmuştur. HAM-D puanları $30,8 \pm 5$ 'den, $19 \pm 6,3$ 'e gerilemiştir (205). Berlim ve ark.'larının, 15 TDD'li hasta ile yürüttüğü bir çalışmada; 10 Hz, %120 motor eşikle, seans başına 3000 atım ile 4 haftalık tedavi neticesinde HAM-D ortalama puanlarında %15,4 azalma olmuştur. Ancak, çalışmada tedaviye yanıt ve remisyon oranlarına değinilmemiştir (206). Speer ve ark.'larının 24 depresyon olgusu ile yürüttüğü bir çalışmada 20 Hz, 1Hz ve taklit olmak üzere hastalar üç gruba ayrılmış; %110 motor eşikle, seans başına 1600 atım ile 3 haftalık tedavi neticesinde HAM-D ortalama puanlarında taklit grubuna göre diğer iki aktif TMS grubunda yaklaşık %10 azalma bulunmuştur (181).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi TMS'nin tedaviye farklı yanıt oranları mevcut olup, bu durum pek çok sebepten kaynaklı olabilir. TMS uygulamasının endikasyonları ve protokolü hakkında henüz standardizasyonun olmaması önemli bir sorundur. Örneğin; uyarının verileceği bölgenin (DLPFK) 5 cm kuralı ile doğru belirlendiğinden emin olunamaması; ne kadar sayıda, motor eşikte, sıklıkta, sürede TMS'nin uygulanması gerektiği tartışmalıdır. TMS'nin etki mekanizmasının henüz net olmayışından ötürü tedaviye yanıtın öngörücüleri veya klinik farklılıkların (sosyodemografik özellikler, hastalık şiddeti) nasıl yönetileceğinin bilinmemesi de bir diğer sorundur. TMS sırasında ve sonrasında hastaların aldığı psikoterapi ve/veya farmakoterapideki farklılıklar ve tedaviye tolerans, olgulara uygulamayı yapan ya da ölçekle klinik durumlarını değerlendiren sağlık personelinin hastalara yaklaşım tarzı,

çalışmalarda kullanılan değerlendirme ölçeklerin farklılık göstermesi önem arzeden diğer durumlardır.

TMS sağalatımının plasebo etkisi, hastaların tedaviye yönelik umut ve inançları, hastalara gösterilen özen ve ilginin düzeyi, hastalarla daha fazla zaman geçirme, hafif-orta şiddetteki MDB hastalarının fazla olması tedavi yararlılığını arttırmış olabilir.

Bu çalışmadaki kısıtlılıklar; çalışmaya katılan hastaların kadın çoğunlukta olması, örneklem sayısının az olması, ilaç tedavisine ek olarak verilmesinden dolayı saf TMS etkisinin değerlendirilememesi, TMS uygulanacak bölgenin lokalizasyonu için nöronavigasyon yönteminin ve taklit başlığın (*sham coil*) yüksek maliyetli olması nedeniyle kullanılmaması, ağır depresyon hastalarının değerlendirilmemesi, hastaların kısa ve uzun süreli takiplerinin tez araştırması içinde bulunmamasıdır.

TMS mevcut farmakoterapilerle tedavi başarısının düşük olduğu depresyonda düşük maliyetli, yan etkileri az, iyi tolere edilebilen somatik bir tedavi yöntemidir. Bu çalışma randomize çift kör taklit kontrollü çapraz geçişli şekliyle, TMS'nin taklit-TMS'ye üstün olduğunu, depresyona ve eşlik eden anksiyete belirtilerine faydalı olduğunu ortaya koymuştur. Ancak örneklem sayısının daha fazla olduğu, farklı depresyon alt gruplarında ve takip çalışmalarıyla desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- Bu çalışma 38 TDD olgusuna kullanmakta oldukları farmakolojik tedaviye eklenen, sol DLPFK'ye yüksek frekanslı (10Hz) 20 seans TMS'nin çift kör çapraz geçişli taklit kontrollü dizaynı ile TMS'nin depresyon ve eşlik eden anksiyete şikâyetleri üzerine etkilerini değerlendirmiştir.
- Çalışma grubunun çoğunluğu kadın cinsiyetinde, orta yaş aralığındaki, hafif ve orta şiddetteki depresyon tanılı, eğitim düzeyi düşük bireylerden oluşmuştur.
- İlk 2 hafta TMS ve taklit-TMS başlangıcına göre ayrılan iki grubun çalışma durumları dışında diğer sosyodemografik ve klinik özellikler açısından aralarında anlamlı fark yoktu.
- Çalışma öncesi Grup A ve B'nin sırası ile HAM-D ortalaması $20,2\pm 3,3$ ve $20,5\pm 3,4$; MADRS ortalaması $25,5\pm 5,4$ ve $25,3\pm 5,2$; BDÖ ortalaması $27,9\pm 10,4$ ve $28,3\pm 8,2$; HAM-A ortalaması $15,5\pm 6,9$ ve $13,4\pm 2,9$ idi.
- Çalışmanın 2. haftası sonunda gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde gerçek uyarım alan grupta HAM-D, MADRS ve HAM-A ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ancak BDÖ ölçeğindeki azalma anlamlı değildi. Taklit uyarım alan grupta ise MADRS, BDÖ ve HAM-A ölçeklerinde anlamlı azalma varken, HAM-D ölçeğindeki azalma anlamlı değildi.
- 2.hafta sonunda gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında HAM-D'ye göre aktif uyarım alan grupta taklit alan gruba göre anlamlı azalma gözlemlendi. Bu azalma MADRS ölçeğinde yine gerçek uyarım lehine olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. BDÖ ve HAM-A ölçek puanları taklit uyarım alan grupta daha fazla düştü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Çalışmanın sonunda her iki grupta da tüm ölçek ve alt ölçeklerde anlamlı azalmalar gözlemlendi.
- Çalışma sonunda HAM-D ortalamaları gruplarda sırasıyla $10,7\pm 5,19$ ve $10,55\pm 6,6$ puan azaldı.

- Çalışma sonunda MADRS ortalamaları gruplarda sırasıyla $11,85\pm 3,77$ ve $15\pm 4,62$ puan azaldı.
- Çalışma sonunda BDÖ ortalamaları gruplarda sırasıyla $11\pm 8,37$ ve $16,11\pm 8,44$ puan azaldı.
- Çalışma sonunda HAM-A ortalamaları gruplarda sırasıyla $8,15\pm 7,15$ ve $7,5\pm 4,86$ puan azaldı.
- HAM-D'ye göre 38 olgunun %63'ü tedaviye yanıt vermişken, %15'i kısmen yanıt verdi.
- HAM-D'ye göre 38 olgunun %42'si remisyona ulaştı.
- Tüm çalışma boyunca olguların %26'sı müdahaleye gerek kalmadan düzelen ciddi olmayan yan etkiler belirtti.

KAYNAKLAR

1. B. J. Sadock, V. A. Sadock, and P. Ruiz, Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri, 11th ed., A. Bozkurt, Ed. Ankara: Wolters Kluver/Lippincott Williams & Wilkins, 2016, 347–387.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the national comorbidity survey. II: Cohort effects. *J Affect Disord.* 1994;30(1):15-26.
3. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2015: 261-326.
4. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. 2017:8-10.
5. Holck S, Murray C, Murthy RS, et al. The WHO report 2001; Mental health: new understanding, new hope. 2001.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-3105.
7. Rush AJ, Luther J, McGrath PJ, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry.* 2014;163(11):1905-1917.
8. Dilbaz N, Çavuş SY. Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri. *Klin Psikofarmakol Bul.* 2010;20(SUPPL. 1).
9. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 1:10-17.
10. Milev R V., Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):561-575.
11. Parikh S V., Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):524-539.
12. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
13. Chokroverty S, Hening W, Wright D, et al. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr.* 1995;97(1):36-42.
14. Wagner T, Valero-cabre A, Pascual-leone A. Noninvasive Human Brain Stimulation. 2007.
15. Ruohonen J. Background Physics for Magnetic Stimulation Jarmo Ruohonen. Vol 56. Elsevier B.V.; 2003.
16. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(12):2584-2596.

17. Münchau A, Quartarone A, Reimer B, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(7):1519-1526.
18. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone Pascual A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology.* 1996;46(2):499-502.
19. Brunelin J, Fecteau S. Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Brain Stimul.* 2015;8(2):173-176.
20. Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(1):77-81.
21. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-491.
22. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: A meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39(1):65-75.
23. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(5):477-89; quiz 489.
24. McGirr A, Berlim MT. Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression: A Systematic Meta-Review of Recent Meta-Analyses. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(3):485-503.
25. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS Device: Conducting the FDA Approved Protocol for Treatment of Depression. *J Vis Exp.* 2010;(45):6-8.
26. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(1):131-147.
27. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5. baskı. 2013.
29. Yatr PSK. Kulaksızoğlu IB, Tükel R, Üçok A, Yargıç İ, Yazıcı O, *Psikiyatri Kitabı, Duygudurum Bozuklukları: 106-129, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi.* 2009.
30. Delgado PL. Pathogenesis of Mood Disorders. In: Stein DJ, Kuffer DJ, Schatzberg AF, Eds. *Mood Disorders Text Book.* Washington: American Psychiatric Publishing; 2006.p.100-16.
31. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini R. Depression and Mania in Bipolar

- Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):353-358.
32. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel Bakış İçinde Depresyon. *Türkiye Klin*. 2007;3(47):1-5.
 33. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(1):49-52.
 34. Christiansen C. Adolf meyer revisited: Connections between lifestyles, resilience and illness. *J Occup Sci*. 2007;14(2):63-76.
 35. Yeloğlu ÇH. ÖNEMLİ Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg*. 2017;8(30):41-41.
 36. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014 /692/699/476/1414 /692/499 article. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10.
 37. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259.
 38. Wang J, Wu X, Lai W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):1-14.
 39. Walker J, Burke K, Wanat M, et al. The prevalence of depression in general hospital inpatients: A systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med*. 2018;48(14):2285-2298.
 40. Wu H, Zhao X, Fritzsche K, et al. Negative illness perceptions associated with low mental and physical health status in general hospital outpatients in China. *Psychol Heal Med*. 2014;19(3):273-285.
 41. Ho R.C, Mak K.K, M, Chua A.N, Ho C.S, Mak A. The effect of severity of depressive disorder on economic burden in a university hospital in Singapore. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(4):549-559.
 42. Carliner H, Mauro PM, Brown QL, et al. The widening gender gap in marijuana use prevalence in the U.S. during a period of economic change, 2002–2014. *Drug Alcohol Depend*. 2017;170:51-58.
 43. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2017 © 2017 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2017.
 44. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sikliği Çalışması.; 2013.
 45. Baldwin DS, Birtwistle J, David S, Baldwin D. An Atlas of DEPRESSION Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. Vol 10.; 2002.
 46. Karamustafalıoğlu O. Temel ve Klinik Psikiyatri. 2018:313-338.
 47. Yemez B, Alptekin K. Depresyon Etiyolojisi. *Psikiyatr Dünyası*. 1998;1:21-25.
 48. Sullivan PF, Neale MC, Ph D, Kendler KS. Reviews and Overviews Genetic Epidemiology of Major Depression : Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Interpers Biol Process*. 2000;(October):1552-1562.
 49. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current

- controversies in depression. *Lancet*. 2006;367(9505):153-167.
50. Da Silva IRS, Santana DO, Rocha SM, Faria RG. New records for *Scinax fuscomarginatus* lutz, 1925 (Anura: Hylidae) from Sergipe, Brazil. *Herpetol Notes*. 2017;10(9820):235-236.
 51. Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. Review article A review of DNA methylation in depression. *J Clin Neurosci*. 2017.
 52. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2014;55(10):1068-1087.
 53. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8).
 54. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Rotatıp Kitapevi, 2013.
 55. Yüksel N. Psikofarmakoloji, Bilnet Matbaacılık, 2016; 13-38.
 56. Stephen M: Stahl, Essential Psychopharmacology, 4. Baskı, Cambridge University Press, 2015; 237-283.
 57. Helvacı Çelik F, Hocoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *J Contemp Med*. 2016;6(1).
 58. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klin Psikiyatr*. 2002;(Ek-4):11-19.
 59. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-111.
 60. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara 2003; 5-11.
 61. Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 63-8.
 62. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam*. 2004;(Icm):27-33.
 63. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012; 35: 51–71.
 64. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):47-53.
 65. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(1):70-75.
 66. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM , Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*,1972;2632-635.
 67. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016;83:47-53.

68. Shang Y, Wang X, Shang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2016;134:369-378.
69. Nicholas L, Dawkins K, Golden RN. Psychoneuroendocrinology of depression: Prolactin. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(2):341-358.
70. Holsboer F. Stress Responsive Neurohormones in Depression and Anxiety. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36:207-214.
71. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides.* 2001;22(5):845-851.
72. Fairchild CJ, Fulton CL, Rush AJ, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry.* 2002;41(9):915-928.
73. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996;(30):123-128.
74. Eşel E. Depresyondaki Nöroendokrinolojik Bulgular. *Klinik.* 2000;4:35-50.
75. Marriott M, Ph D. Thyroid Hormone Levels and Recurrence of Major Depression. 2000;(8):1689-1691.
76. KAPLAN EH. A Concordance to the Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. *Am J Psychiatry.* 2014;138(4):544-545.
77. Freud, S. Mourning and melancholia. *Standard Edition* 1915;14: 237–258.
78. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds. I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. An expanded version of the Fiftieth Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists, 19 November 1976. *Br J Psychiatry.* 1977;130(3):201-210.
79. Morley TE, Moran G. The origins of cognitive vulnerability in early childhood: Mechanisms linking early attachment to later depression. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(7):1071-1082.
80. Dykman BM. Integrating Cognitive and Motivational Factors in Depression: Initial Tests of a Goal-Orientation Approach. *J Pers Soc Psychol.* 1998;74(1):139-158.
81. Rusk N, Rothbaum F. From Stress to Learning: Attachment Theory Meets Goal Orientation Theory. *Rev Gen Psychol.* 2010;14(1):31-43.
82. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011;42(2):154-162.
83. Abramson LY, Selinman MEP. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol.* 1978;87(1):49.
84. Iddon JL, Grant L. Behavioural and Cognitive Treatment Interventions in Depression: An analysis of the Evidence Base. *Open J Depress.* 2013;02(02):11-15.

85. Shachar A, Bleich A. [Cognitive therapy of depression]. Harefuah. 1982;102(11):489-490.
86. Lealiy RL 2003, Bilişsel Terapi Yöntemleri (Çeviri editörleri: Türkçapar H, Köroglu E.). Ankara: HYB Yayıncılık; 2007.
87. Textbook of mood disorders, American Psychiatric Publishing, editor Dan J.
88. Aydemir C, H VT, Goka E. Cognitive and emotional factors in major depression and suicide. Turk Psikiyatri Derg. 2002;13(1):33-39.
89. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, Arana AB, George MS, Scott T. Bilateral Epidural Prefrontal Cortical Stimulation for Treatment Resistant Depression. 2011;67(December 2008):101-109.
90. Fava M, Kendler KS. Major Depressive Disorder Review. Neuron. 2000;28(2):335-341.
91. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. 2008:13-35.
92. Dupuy JM, Ostacher MJ, Huffman J, Perlis RH, Nierenberg AA. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(10):1417-1431.
93. Zeller EA. Amineoxidases: inhibition of monoamineoxidase by 1-isonicotinyl-2-thiumispropylhydrazine. J Biol Chem, 1955; 214: 267–274.
94. Lundberg J, Tiger M, Landén M, Halldin C, Farde L. Serotonin transporter occupancy with TCAs and SSRIs: A PET study in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(8):1167-1172.
95. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. [Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors - do they still have a role in the treatment of depression?]. Rev Med Liege. 2011;66(3):144-152.
96. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: Studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-n-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). Life Sci. 1974;15(6):1161-1171.
97. Stromgaard K, Kristensen AS, Bogeso KP, et al. Molecular determinants for selective recognition of antidepressants in the human serotonin and norepinephrine transporters. Proc Natl Acad Sci. 2011;108(29):12137-12142.
98. Reines E, Bogeso K, Ebert B, Braestrup C, Sanchez C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. Psychopharmacology (Berl). 2004;174(2):163-176.
99. Sabljic V, Ružic K, Rakun R. Venlafaxine withdrawal syndrome. Psychiatr Danub. 2011;23(1):117-119.
100. Khurana RN, Baudendistel TE. Hypertensive crisis associated with venlafaxine. Am J Med. 2003;115(8):676-677.
101. Papakostas GI. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 6):16-25.
102. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a

- new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):117-126.
103. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Second Edition). American Psychiatric Publication, Washington. 2000. *Am J Psychiatry*. 2014;105(12):920-935.
 104. Abrams, R., *Electroconvulsive Therapy*. 4th. Edition, Oxford University Press, 2002.
 105. McCall W V. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(3):315-324.
 106. London SM. ECT may be better than drugs for short term depression Doctors are servants of patients , says chief A quarter of consultants ready to resign. 2003;326(March):2003.
 107. Kubu CS, Carpenter LL, Rasmussen SA, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2008;65(4):267-275.
 108. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(3):633-639.
 109. Bennabi D, Haffen E. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A promising treatment for major depressive disorder? *Brain Sci*. 2018;8(5):1-10. doi:10.3390/brainsci8050081
 110. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C.R.Soc.Biol* 1986;3:450-57.
 111. Manuscript A. Stimulation : Simulation Comparison of 50 Coil Designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1-13.
 112. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Hermann U, Topka H. Motor threshold in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions aKammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Hermann, U., & Topka, H. (2001). Motor threshold in humans: a transcranial magnetic . *Clin Neurophysiol*. 2001;112:250-258.
 113. Deng Z De, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1-13.
 114. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(7):559-567.
 115. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):142-147.
 116. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. 1997;74:113-122.
 117. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent Period Evoked By Transcranial Stimulation of. *J Physiol*. 1993;466:521-534.

118. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The Mechanism of Action of rTMS. In Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders. 1st ed. Berlin, Heidelberg; Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 13-27.
119. Day BL, Thompson PD, Wroe S, Asselman P, Marsden CD, Unit B. Corticocortical inhibition. 1993;501-519.
120. Paulus W, Ziemann U, Wassermann EM, Wischer S, Tergau F, Hildebrandt J. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2004;511(1):181-190.
121. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(8):1717-1729.
122. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology.* 1998;51(5):1320-1324.
123. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp brain Res.* 2000;140(4):453-459.
124. Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, Hellen FE, Heuser I, Neu P. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res.* 2006;40(4):322-327.
125. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol.* 2009;219(1):2-13.
126. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: Implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21(3):391-398.
127. Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin_{2A} receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul.* 2011;4(2):104-111.
128. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-Term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Markers for Neuroplasticity: Differential Outcomes in Anesthetized and Awake Animals. 2011;31(20):7521-7526.
129. Keck ME. Long-Term Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cholecystokinin mRNA, but not Neuropeptide Tyrosine mRNA in Specific Areas of Rat Brain. 1999;(00).
130. Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: A prospective rTMS study. *Brain Stimul.* 2013;6(3):346-354.
131. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):73-83.
132. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):206-

219.

133. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;201(2):239-243.
134. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol.* 2004;72(5):341-372.
135. Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 1994;36(6):381-388.
136. Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med.* 1998;39(4):608-612.
137. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):305-315.
138. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(11):1228-1236.
139. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull.* 2003;65:193-207.
140. B. M, J.L. R, O.J. A, S. B. Review Paper of rTMS (Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders). *Psychol Med.* 2001;31(7):1141-1146.
141. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(12):1870-1876.
142. De Santis KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:727-756.
143. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord.* 2013;151(1):365-368.
144. Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27(1):14-18.
145. Chen L, Hudaib A, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety.* 2019;(March):da.22894.

146. Greenberg BD, Mccann UD, Benjamin J, Murphy DL. Repetitive TMS as a probe in anxiety disorders: Theoretical considerations and case reports. *CNS Spectr.* 1997;2(1):47-52.
147. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013;47(8):999-1006.
148. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res.* 2013;149(1-3):167-173.
149. Watts B V., Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul.* 2012;5(1):38-43.
150. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G. RTMS in the treatment of drug addiction: An update about human studies. *Behav Neurol.* 2014;2014(December 2012).
151. Doksat MK, Aslan S. Tekrarlanan transkranial manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symp.* 2006;44(2):92-99.
152. Oberman, Lindsay; Pascual-Leone A. Safety of Theta burst stimulation: A systematic review of the literature. 2011;28(1):67-74.
153. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2001;49(7):615-623.
154. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: Focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(1):119-130.
155. Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kağan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Clin EEG Neurosci.* 2012;43(4):279-284.
156. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry.* 2001;50(1):58-61.
157. George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):507-516.
158. Johnson KA, Baig M, Ramsey D, et al. Prefrontal rTMS for treating depression: Location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul.* 2013;6(2):108-117. doi:10.1016/j.brs.2012.02.003
159. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: Are some “sham” forms active? *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):325-331.

160. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol.* 2007;118(3):709-716.
161. Neuro-MS.NET Software (ver.2) User manuel.2013.
162. Rating A. Scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960:56-62.
163. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(8):742-747.
164. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3 P Dergisi.* 1996; 4: 251- 9.
165. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389.
166. Özer SK, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı MK. Montgomery – Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatr Dergisi.* 2001;12(3):185-194.
167. Torun F, Önder ME, Torun SD. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2002; 10 (3): 229-234.
168. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol.* 1974;42(6):861-865.
169. Teğin B (1987) Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre bir inceleme. *Psikoloji Dergisi;* 6(21):116-121.
170. Yazıcı M, Demir B, Tanriverdi N. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği; Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1998;9:114-17.
171. Fitzgerald PB, Benitez J, Sci B, et al. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *PLoS One.* 2005;(January):1-7.
172. Galletly C, Gill S, Clarke P, Burton C, Fitzgerald PB. A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: Is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychol Med.* 2012;42(5):981-988.
173. Chen SJ, Chang CH, Tsai HC, Chen ST, Lin CC. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: Add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:397-401.
174. Lingeswaran A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Psychol Med.* 2011;33(1):35.
175. Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve Kültürel Pencereden Bakış. *Klin Psikiyatr.* 2007;10((Ek 6)):11-20.
176. Ünal Süheyla ÖE. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2000;1(April):41-48.

177. Küey L, Aksaoğlu G, Amato Z. Affektif bozukluklara ilişkin tutumlar. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1989; 4(2): 72-81.
178. Coppens E, Van Audenhove C, Scheerder G, et al. Public attitudes toward depression and help-seeking in four European countries baseline survey prior to the OSPI-Europe intervention. *J Affect Disord.* 2013;150(2):320-329.
179. Zeren F, Savrul BK. Kadınların İşgücüne Katılım Oranı , Ekonomik Büyüme , İşsizlik Oranı ve Kentleşme Oranı Arasındaki Saklı Koentegrasyon İlişkisinin Araştırılması. 2017:87-103.
180. Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord.* 2013;151(2):625-631.
181. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2014;7(1):36-41.
182. Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatry.* 2017;5(2):170.
183. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(6):641-654.
184. Bajbouj M, Danker-Hopfe H, Luborzewski A, Kathmann N, Brakemeier E-L. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res.* 2006;41(5):395-403.
185. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: Clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(2):522-534.
186. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor. *Encephale* 2012;38(4):360-8.
187. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(2):e122-9.
188. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;105(6):415-421.
189. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, et al. The Use of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Refractory Depressed Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;10(1):20-25.
190. George MS, Raman R, Benedek DM, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul.* 2014;7(3):421-431.
191. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1208-1216.
 192. Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, et al. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2011;7:167-177.
 193. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: Maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2011;28(11):973-980.
 194. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:291-303.
 195. Guy W. *Clinical Global Impressions: ECDEU Assessment Manual for Pharmacology*, revised edition. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Dept. of Health, Education and Welfare Publication (ADM) 1976:218-22.
 196. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009;4(3).
 197. Mommaerts JL, Devroey D. The placebo effect: how the subconscious fits in. *Perspect Biol Med.* 2012;55(1):43-58.
 198. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry.* 2001;49(5):460-463.
 199. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates the Antidepressant Effect of Amitriptyline in Severe Depression : A Double-Blind Placebo-Controlled Study. 2005;(Table 1):162-166.
 200. Amassian VE, Deletis V. Relationships between animal and human corticospinal responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51:79-92.
 201. Eschweiler GW, Plewnia C, Bartels M. Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001 Sep;69(9):402-9.
 202. Lee JC, Blumberger DM, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ, Levinson AJ. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5846-5852.
 203. Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

in the absence of maintenance treatment in major depression: A systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-contr. *Depress Anxiety*. 2015;32(3):193-203.

204. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, et al. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *J ECT*. 2017;33(3):190-197.
205. Jhanwar V, Jhanwar M, Bishnoi R. Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian J Psychol Med*. 2011;33(1):92.
206. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: A prospective 4-week naturalistic trial. *J Affect Disord*. 2011;130(1-2):312-317.

EKLER

EK 1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Hasta Numarası:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Doğum Yeri:

Medeni Durumu:

Eğitim Düzeyi:

Kimlerle Yaşadığı:

Meslek:

Alışkanlık ve Bağımlılıklar(sigara, alkol, uyuşturucu madde):

Hastalık başlangıç yaşı:

Depresif Atak sayısı ve süresi:

Hastaneye yatış sayısı:

İntihar Öyküsü:

Ek Psikiyatrik hastalık:

Fiziksel hastalık:

1.derece akrabalarda psikiyatrik öyküsü:

Geçmişte kullanılan ilaçlar:

Şuan kullandığı ilaçlar(ilacın dozları, kullanım süresi):

EK 2:HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|--|---|
| 1. Depresif ruh hal (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca sorulan cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor. |
| 5. Gece yarısı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yansı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 6. Sabah erken uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor |

ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8 Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4 Tam stuporda.

9 Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

0. Yok.

1. Hafif

2. İlmli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

	Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme Kardivovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon. İç çekme, sık idrara çıkma, terleme
12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok. 1. İştahsız. ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sulama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2 Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşamadı.
15. Hipokondriyaklık	0 Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde O. Haftada 0,5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0,5 kg'dan daha fazla zayıflama.
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 3: MONTGOMERY-ASPERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir. Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırd tutmak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışlagelen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- 0 Kederli değil
- 1
- 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- 1
- 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.

3

4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.

5

6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGINLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.

1

2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.

3

4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.

5

6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

1

2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

3

4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

5

6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0 Normal ya da artmış iştah.
- 1
- 2 İştah biraz azalmıştır.
- 3
- 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- 5
- 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- 1
- 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6 Büyük güçle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.

1

2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

3

4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.

5

6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

0 Kötümser düşünceler yoktur.

1

2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.

3

4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

5

6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

1

2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

3

- 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- 5
- 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

EK 4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1- 0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
1 Gelecek hakkında karamsarım.
2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3 Geleceğim hakkında umutsuzum ve bana sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
1 Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2 Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
3 Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
1 Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3 Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0 Kendimden memnunum.
1 Kendi halimden pek memnun değilim.
2 Kendime çok kızıyorum.
3 Kendimden nefret ediyorum.
- 7- 0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- 1 Zayıf yanlarım ve hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
- 2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- 3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- 8- 0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- 1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- 2 Kendimi öldürmek isterdim.
- 3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9- 0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
- 1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- 2 Çoğu zaman ağlıyorum.
- 3 Eskiden ağlıyabilirdim, şimdi istesem de ağlıyamıyorum.
- 10- 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
- 1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
- 2 Şimdi hep sinirliyim.
- 3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 11- 0 Başkaları ile görüşmek konuşmak isteğimi kaybetmedim.
- 1 Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak görüşmek istiyorum.
- 2 Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
- 3 Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
- 12- 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- 1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- 2 Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
- 3 Artık hiç karar veremiyorum.
- 13- 0 Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
- 1 Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- 2 Görüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- 3 Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14- 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- 1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermek gerekiyor.
- 2 Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- 3 Hiçbir şey yapamıyorum.
- 15- 0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

- 1 Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 - 2 Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 - 3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- 16- 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- 1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 - 2 Yaptığım her şey beni yoruyor.
 - 3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 17- 0 İştahım her zamanki gibi.
- 1 İştahım eskisi kadar iyi değil
 - 2 İştahım çok azaldı.
 - 3 Artık hiç iştahım yok.
- 18- 0 Son zamanlarda kilo vermedim.
- 1 İki kilodan fazla kilo verdim.
 - 2 Dört kilodan fazla kilo verdim.
 - 3 Altı kilodan fazla kilo verdim.
- 19- 0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- 1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
 - 2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 - 3 Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiç bir şey düşünemiyorum.
- 20- 0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
- 1 Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
 - 2 Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 - 3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
- 21- 0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
- 1 Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
 - 2 Cezalandırılmayı bekliyorum.
 - 3 Cezalandırıldığımı hissediyorum

EK 5: HAMILTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini İşaretleyiniz

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite. 0 1 2 3 4

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe. 0 1 2 3 4

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. 0 1 2 3 4

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları. 0 1 2 3 4

5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. 0 1 2 3 4

6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. 0 1 2 3 4

7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sızramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. 0 1 2 3 4

8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu. 0 1 2 3 4

- 9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR:** 0 1 2 3 4
Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.
- 10. SOLUNUM SEMPTOMLARI:** Göğüste baskı 0 1 2 3 4
veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.
- 11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR:** 0 1 2 3 4
Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.
- 12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR:** Sık işeme, 0 1 2 3 4
amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.
- 13. OTONOMİK SEMPTOMLAR:** Ağız kuruluğu, 0 1 2 3 4
yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.
- 14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ:** 0 1 2 3 4
Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

TOPLAM:

PSİŞİK:
(1,2,3,5,6)

SOMATİK:
(4,7,8,9,10,11,12,13)

EK 6: PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

"Tedaviye Dirençli Depresyonda Trasnkranyal Manyetik Stimülasyonun Etkinliği" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

• **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Depresyon kişinin sadece; duygusal olarak üzgün, mutsuz, kederli hissetmesi değil ama yanı sıra, düşünce olarak durumuyla ilgili ümitsizlik, çaresizlik ve karamsarlık içinde olması, kendini bu durum içinde yetersiz ve değersiz olarak algılaması ve hatta intiharı çözüm olarak görmesi, davranış olarak kendini toplumdan soyutlaması, içine kapanması, giderek durgunlaşması, hiçbir şeyden zevk alamaması ve isteksizlik göstermesi ve bedensel olarak uykusunun ve iştahının bozulmasıdır. Depresyon hastalığının yaygınlığı toplumda %8-10 arasında görülmektedir. Her on erkekten birinin, her dört veya beş kadından birininyaşam boyu en az bir kez depresyon hastalığına yakalanağı bildirilir. Etkili tedavi edilmeyen depresyonda intihar ile ölüm riski (tamamlanmış intihar riski) %15 civarındadır. Hastalar yaşam içindeki aktivitelerini sürdüremezler ve iş, aile ve sosyal yaşamları olumsuz etkilenir. Depresyon şu anda dünyada en fazla yeti kaybı oluşturan hastalıklar sırasında dördüncüdür, 2020 yılında ise ikinci sırada olacağı belirtiliyor. Aynı zamanda iyi tedavi edilmemiş depresyon alkol ve madde kullanım sorunlarına, başka ruhsal hastalıklara da zemin hazırlamakta ve diyabet, kalp hastalıkları gibi bedensel hastalıkların gidişini kötüleştirip ölüm riskini arttırmaktadır. Trasnkranyal Manyetik

Stimülasyon (TMS) bir tedavi uygulaması olup bir bobin vasıtasıyla beyine manyetik uyarım verilen tetkiktir. Beynin duyguları ve düşünceleri düzenleyen hücre gruplarının bozulmuş faaliyetlerini düzenlemeyi amaçlar. Bu tedavi yöntemi ABD, Kanada ve birçok ülkede yasal olarak kullanılan uygulamadır. Türkiye’de halen hasta ve yakınlarının onamı alınarak birçok merkezde uygulanmaktadır. TMS genel olarak tedaviye dirençli depresyon, bipolar bozukluk depresif atak, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, şizofreninin işitsel halüsinasyonları, migren türü baş ağrıları ve kulak çınlaması gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. TMS uygulaması sonrası on hastadan birinde, tek doz ağrı kesici kullanımı ile veya birkaç saat içinde kendiliğinden geçen hafif baş ağrısı nadiren uyku bozukluğu görülebilir. TMS uygulaması planlanan hastalarda kalp pili (pacemaker), yapay kalp kapakçığı, baş ve boyunda mermi çekirdeği veya metal aygıt, kulakta tüp veya işitme cihazı, gebelik ihtimali, geçirilmiş sara nöbeti, ailede sara hastalığı varlığı, inme yada başka nörolojik hastalık geçirme öyküsü, geçirilmiş beyin ameliyatı gibi durumlar varsa bunu mutlaka bildirilmesi gerekir. Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesine başvuran Major depresyon bozukluğu tanısı olan hastalarda TMS tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, Major depresyon bozukluğu hastalarında TMS tedavisi sonrası hastalık belirtilerinin ve eşlik eden anksiyete belirtilerinin değerlendirilmesi, yaşam kalitesi ve işlevselliğin değerlendirilmesine katkıda bulunacak, depresyon tedavisinde ilaç kullanımına ek olarak yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesini sağlayarak hastalık ile etkin mücadeleye katkı sağlayacaktır. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi’ne başvuran ve Major depresyon bozukluğu tanısı olan 60 gönüllüyle yürütülmesi planlanmıştır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Çalışma SADECE Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran ve Major depresyon bozukluğu tanısı olan 60 gönüllüyle yürütülmesi planlanmıştır. Her bir katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alınacaktır. Çalışmaya 18-65 yaş arası, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen kişiler dâhil edilecektir. Hastalar; sırasını öğrenmeden, 2 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 2 defa TMS ve 2 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 2 defa taklit TMS alacaktır. Tedavinin başlangıcında, ortasında (2.hafta) ve sonunda (4.hafta) hastalar ile klinik görüşme yapılarak, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Beck Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanacaktır.

- Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Çalışmamızda Major depresyon bozukluğu tanısı olan hastalarda TMS tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, TMS tedavisi sonrası hastalık belirtilerinin, yaşam kalitesi ve işlevselliğin değerlendirilmesine katkıda bulunacak, Major depresyon bozukluğu tedavisinde ilaç kullanımına ek olarak yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesini sağlayarak hastalık ile etkin mücadeleye katkı sağlayacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Kemal AKPINAR

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 02582964612

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof.Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoglu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).

c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: