

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

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TRANSKRANİAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TAHİR YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU

DENİZLİ - 2020

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

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TAHİR YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NALAN KALKAN OĞUZHANOĞLU

DENİZLİ-2020

TEŞEKKÜR

Olduğum şeye dönüşmemi sağlayan ve her daim lutfeden'e..

Psikiyatri Anabilim Dalında bulunduğum süre boyunca ne zaman ışığım azalsa bilgi ve tecrübesi ile her daim yolumu aydınlatan, mesleki yaklaşımını kendime örnek aldığım, tez çalışmamın başlangıcından sonuna her anında beni destekleyen danışman hocam saygıdeğer Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

TMS uygulamaları konusunda sonsuz yardımseverliği ile bana destek olan psikiyatri Hemşireleri Kıymet SARIÇAY ve Aynur AKKAYA'ya, tez çalışmamın bilişsel testlerinin uygulanmasında emeği geçen psikologlarımızdan başta Hidayet İMANÇLI olmak üzere Vildan BOYACI'ya, Hatice ÇELİKEL'e, Çiğdem TEKKANAT'a ve Simge KAYA'ya, çalışmaya katılan hastaların BAP kayıtlarını yapan Gülnihal ALBAYRAK'a, tezimin istatistik çalışmalarında bana destek olan Hande ŞENOL'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim başta Dr.İbrahim ŞENDUR, Dr.Mehmet MART ve Dr.Kemal AKPINAR olmak üzere tüm kıdemlilerime, birlikte öğrenmekten keyif aldığım dostlarım Dr. Şahabettin ÇETİN ve Dr. Nazlı KAPUBAĞLI ÇETİN'e, tez ve bilim sınavında bana eşlik eden meslektaşlarım Dr. Gülizar ZENGİN ve Dr. Dilşad BİNGÖL'e, değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ali ÇELİKEL'e, kara gün dostları Didem TİRÇİÇEK ve Hüseyin TİRÇİÇEK'e, tüm eşkıdemlilerime ve asistan hekim arkadaşlarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm psikiyatri hastalarımıza, birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Her konuda fedakarlık ve desteğini benden esirgemeyen ve tez sürecimde hep yanımda olan hayat arkadaşım Gülce Büke SANALAN'a ve ailesine, vizyonuyla beni bugüne getiren babama, kız kardeşime, yokluğu hayatıma varlığından daha çok

etki eden anneme, beni büyüten tüm kadınlara, aileme, dostlarıma ve hayatıma anlam katan herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLERÇİZELGESİ.....	VII
TABLolar ÇİZELGESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	8
MAJOR DEPRESYON BOZUKLUĞU.....	8
TANIM.....	8
EPİDEMİYOLOJİ.....	9
OLUŞ NEDENLERİ.....	11
TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON.....	21
TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS).....	17
TANIM.....	17
TARİHÇE.....	17
TMS ÇALIŞMA PRENSİBİ.....	18
MDB’DE ETKİ MEKANİZMASI.....	20
MDB’DE TMS’İN ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR.....	22
TMS VE DİĞER KULLANIM ALANLARI.....	24
TMS TEDAVİSİNDE KONTRENDİKASYONLAR VE YAN ETKİLER.....	24
TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA TMS.....	26
TMS’NİN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ.....	36
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
ÖRNEKLEM.....	28
ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ:.....	28
ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ.....	29
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	40
TMS VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ.....	32

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	43
SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	43
HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D).....	44
MONTGOMERY-ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADRS)	45
STROOP TESTİ.....	46
WISCONSİN KART EŞLEŞTİRME TESTİ	48
İZSÜRME.....	50
WAIS SAYI DİZİLERİ TESTİ.....	51
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ.....	51
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	52
BULGULAR	53
SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	53
KLİNİK VERİLER.....	53
GRUPLARIN TAKİP SÜREÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	54
TARTIŞMA	71
SONUÇLAR	88
KAYNAKLAR	91
EKLER.....	96
Ek 1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	105
Ek 2:HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	106
Ek 3: MONTGOMERY-ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	109
Ek 4: PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ	113

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Bilişsel İşlev Süreçleri.....	2
Şekil 2. Çalışma Şeması	31
Şekil 3. Örnek TMS Uygulaması	32
Şekil 4. Örnek Taklit TMS Uygulaması.....	33
Şekil 5. TMS Parametreleri	34
Şekil 6. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Uygulaması.....	38
Şekil 7. Stroop Testi Uygulaması.....	36
Şekil 8. İz Sürme Testi Uygulaması.....	41
Şekil 9. Hasta Gruplarının Ham-D Puanlarının Karşılaştırılması.....	47
Şekil 10. Hasta Gruplarının MADRS Puanlarının Karşılaştırılması.....	47

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1. Majör Depresif Bozukluk İÇin DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	8
Tablo 2. Grupların Sosyodemografik Özellikleri	44
Tablo 3. Grupların Klinik Özellikleri	45
Tablo 4. Grupların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları.....	45
Tablo 5. Grupların Tedavi Sonrası Ölçek Değerlendirme Sonuçları.....	46
Tablo 6. Grupların Tedavi Öncesi WKET Sonuçları Değerlendirmesi.....	48
Tablo 7. Grupların Tedavi Sonrası WKET Sonuçları Değerlendirmesi.....	48
Tablo 8. Grupların Tedavi Öncesi Stroop Testi Sonuçları Değerlendirmesi...50	
Tablo 9. Grupların Tedavi Öncesi Stroop Testi Sonuçları Değerlendirmesi...50	
Tablo 10. Grupların Tedavi Öncesi Sayı Dizileri Sonuçları Değerlendirmesi.52	
Tablo 11. Grupların Tedavi Sonrası Sayı Dizileri Sonuçları Değerlendirmesi.52	
Tablo 12. Grupların Tedavi Öncesi İzSürmeTesti Sonuçları Değerlendirmesi.52	
Tablo 13. Grupların Tedavi Sonrası İzSürmeTesti Sonuçları Değerlendirmesi53	
Tablo 14. Grupların Tedavi Öncesi SBST Sonuçları Değerlendirmesi.....	53
Tablo 15. Grupların Tedavi Sonrası SBST Sonuçları Değerlendirmesi.....	54

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
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-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen
HHT	: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Eksen
İME	: İstirahat Motor Eşiği
KSS	: Kortikal Sessiz Süre
MADRS	: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği
MAO-A	: Monoamin Oksidaz A
MAOİ	: 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 Bilişsel İşlevler Üzerine Etkinliği

Dr. Tahir YILDIZ

Transkranyal manyetik stimülasyonun (TMS) tedaviye dirençli depresyon (TDD) sağaltımında son yıllarda yaygınlığı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı TDD olgularında TMS'nin bilişsel işlevler üzerine 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 SNGI grubundan olmak üzere en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtızlık kararı verilen 30 hasta ve 15 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve paralel olarak sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) 20 seans TMS veya 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede tedavi öncesi ve tedavi sonunda olmak üzere iki kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) uygulanmış, bilişsel işlevler açısından da Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET), Stroop Testi, İz Sürme Testi A-B, WAIS alt testi olan Sayı Dizileri Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür.

Hem TMS alan grupta hem taklit-TMS alan grupta HAM-D ve MADRS ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Hasta grupları 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.

TMS uygulamaları öncesi hasta gruplarının Stroop, İz Sürme, WAIS Sayı Dizileri alt Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır.

TMS tedavisi alan hasta grubunda WKET ve Stroop Testlerinin son testleri ilk testlere göre anlamlı iyileşme göstermiştir. İz Sürme Testinde her iki hasta grubunda son testte anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Sözel Bellek Süreçleri Testinde ve WAIS alt testi olan Sayı dizileri testinde hasta gruplarının son testlerinde ilk teste oranla istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda kullanılan bilişsel testlerin sonuçları bilişsel işlevler üzerine tarama niteliğinde olup depresif bozuklukta bireyin karmaşık dikkat, zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme, tepki inhibisyonu yapabilme, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek süreçleri açısından belirgin bozulmalar olduğunu, problem çözme, karar verme, planlama, değişen şartlara uygun olarak stratejisini değiştirebilme yeteneği gibi önemli bilişsel işlevsellik alanlarında kısmi bozulmalar bulunduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlar Major depresif Bozukluk hastalarında aktif dönemde saptanan bilişsel bozulmaların tedavi sonrasında depresif belirtilerin azalması ve iyileşme ile birlikte bellek süreçleri dışında düzelme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Ancak örneklem sayısının daha fazla olduğu, farklı takip çalışmalarıyla desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tedaviye Dirençli Depresyon, Transkranial Manyetik Stimülasyon, Bilişsel İşlevler

ABSTRACT

The Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Functions in Treatment Resistant Depression

Dr. Tahir YILDIZ

The widespread 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 on cognitive functions in treatment resistant depression. The study was performed on 15 healthy controls and 30 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 for 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 parallel groups 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 Asberg Depression Scale (MADRS), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, Trail- making Test A-B, WAIS Subtest Count Series, Verbal Memory Processes Test, were used in all evaluations. The patients continued taking their current psychotropic medications without alteration throughout the study.

A statistically significant decrease was observed in the HAM-D and MADRS scales in both the TMS group and the imitation-TMS group. When the patient 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

receiving imitation. Although this decrease was again in favour of true stimulation in the MADRS scale, the result was not significant.

Before TMS applications, Stroop, Trail Making, WAIS Digit Span subtests and Verbal Memory Processes Test results were statistically found to be considerably lower than the healthy control group.

The last tests of WCST and Stroop tests showed significant improvement compared to the first tests in the patient group receiving TMS treatment. In the Trail Making Test, considerable improvements were observed in both patient groups in the posttest. No statistically significant difference was found in the posttests of the patient groups in the Verbal Memory Process Test and the WAIS subtest, the Digit Span Test, compared to the first test.

The results of the cognitive tests used in our study are based on a screening of cognitive functions, and in depressive disorder the individual has significant impairments in terms of complex attention, mental flexibility, ability to resist disruptive effects, response inhibition, working memory, verbal learning and memory processes, problem solving, decision making, planning. It suggests that there are partial impairments in important areas of cognitive functionality such as the ability to change strategy in accordance with changing conditions.

These results suggest that the cognitive impairments detected in the active period in patients with Major Depressive Disorder tend to improve with the reduction of depressive symptoms and improvement after treatment, except for memory processes.

However, there is a need for comprehensive studies with a higher sample size and supported by different follow-up studies.

Key words: Treatment Resistant Depression, Transcranial Magnetic Stimulation, Neurocognitive Functions

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre 2020 yılında depresyonun ölüme yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olacağı, iş gücü kaybına neden olan hastalıklar arasında ise birinci sırayı alacağı ve dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacağı öngörülmektedir. WHO 2015 yılında dünya nüfusunun %4,4'üne karşılık gelen 300 milyondan fazla kişide depresif bozukluk olduğunu raporlamıştır. (1)

Major Depresif Bozukluk (MDB) gelişmiş ülkelerde hastalığa bağlı iş gücü kaybının en önemli nedeni olma yolunda ilerlemektedir. (2)

Oldukça sık görülen, yinleme ve kronikleşme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan, bilişsel, motor ve somatik belirtilerin eşlik ettiği en yaygın duygudurum bozukluğudur. (3,4,5)

Ortalama başlangıç yaşı 23-32 yaş olarak bildirilen MDB, duygudurum semptomları ve davranışsal semptomların yanısıra bilişsel semptomlarla da ilişkilidir. (6)

Erken başlangıç yaşıyla birlikte özellikle bilişsel semptomları MDB'yi 36.6 milyar dolar kayıpla dünya genelinde ki işgücü kaybının önde gelen nedeni yapmaktadır. (7)

MDB ilişkili bilişsel kusurlar bu duygudurum bozukluğunun gündelik işlevsellik ve iş performansı üzerindeki engelleyici etkilerinde önemli bir paya sahiptir. Bilişsel semptomlarla seyreden bir bozukluk olarak tanımlanmasına rağmen bilişsel kusurlar ve bunların psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sayısı azdır. (7)

MDB'de görülen bilişsel semptomlar sosyal durumlar ve diğer çevresel uyarılara karşı olumsuz bir bilişsel yanlılıkla birlikte dikkat ve çalışma belleği gibi bir veya daha fazla bilişsel alandaki kusurla karakterizedir. (8)

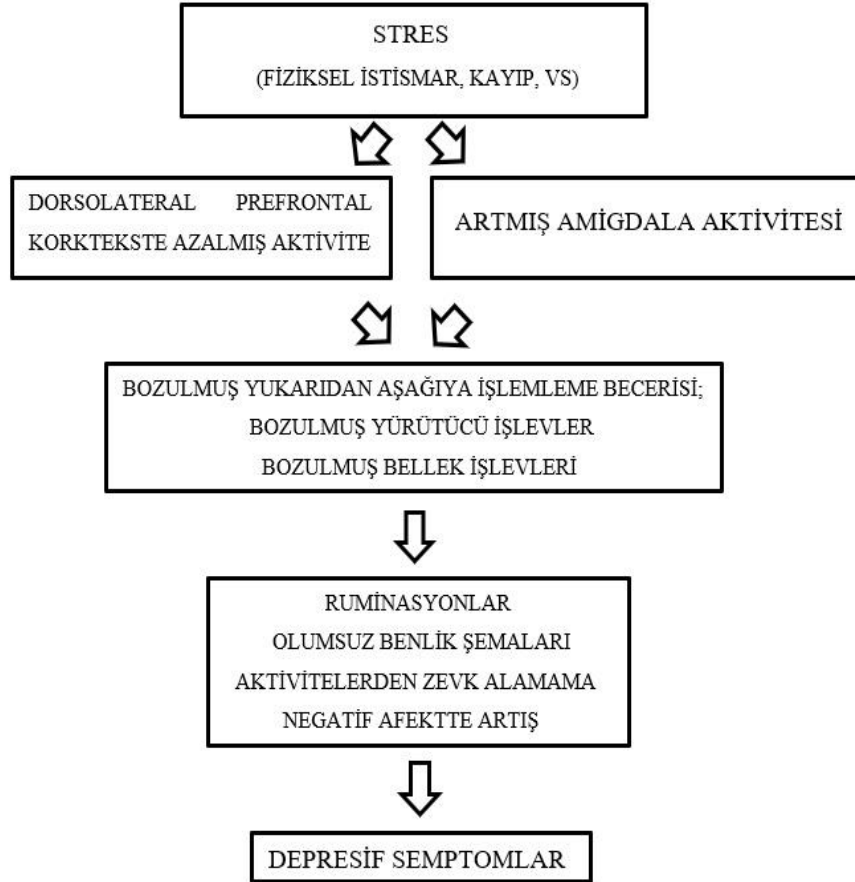
Bu kusurlar sıcak ve soğuk bilişsel semptomlar olarak kategorize edilmektedir. Sıcak biliş; depresif hastanın olumsuz uyarana yanlılık, ruminasyon, katastrofik yanıtlar gibi emosyonel olarak değerli bilişsel durumlarını ifade eder. (9)

Birçok araştırma sıcak bilişsel kusurların sınıflandırılması konusuna odaklanmış, olası gelişimsel kökenlerini ve depresyona doğru nasıl ilerlediklerini araştırmıştır. (10,11,12,13,14)

MDB'nin soğuk bilişsel semptomları ise yürütücü işlevler dikkat, öğrenme, bellek ve işlem hızındaki kusurları tanımlamaktadır. (9)

Soğuk bilişsel işlevlerle ilgili kusurlar özellikle gündelik işlevsellikte olumsuz etkilenme ve iş performansında azalmayla ilişkilendirilirken bu kusurların gelişimsel kökenine ve MDB'ye etyolojik açıdan katkılarına odaklanan çalışmalar son derece az ve yetersizdir. (9,15)

Veriler, MDB sırasında gözlenen bilişsel kusurların duygudurum ve davranış semptomlarının ortadan kaldırılmasından sonra da devam ettiğini göstermektedir. (16,17,18)



Şekil 1. Depresif Semptomlar Üzerine Bilişsel Süreçlerin Etkisi

Doğru tanılanan MDB hastalarının yaklaşık yarısı tedaviden fayda görmektedir. (19)

Yakın zamanda yapılan STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) çalışmasında; dört agresif tedavi stratejisinden sonra bile olguların üçte birinin remisyona ulaşmadığı görülmüştür. (20)

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. (21,22)

TDD tedavi stratejileri arasında farklı seçeneklerin yanında Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS) tedavisi alternatif stratejilerden biridir. (23,24)

TMS'nin klinik araştırmalar sırasında duygudurumu iyileştirici etkilerinin gözlenmesi üzerine, antidepresan etki nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için kullanılabileceğini gündeme getirmiştir. (25)

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, nörogenesis, kortikal eksitabilite ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir. (26,27,28)

Her ne kadar bazı plasebo kontrollü çalışmalarda TMS'nin plaseboya üstünlüğü gösterilememiş olsa da yapılan birçok plasebo kontrollü çalışma TMS'yi depresyon tedavisinde ümit verici bulmaktadır. (28,29,30,31)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin *Food and Drug Administration (FDA)* kurumu, 2008 yılında tıbbi tedaviye dirençli depresyon olgularında TMS tedavisine onay vermiştir. (32)

Çalışmalar TMS'nin güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu, ciddi bir yan etkisi olmadığını vurgulamaktadır. (33)

TMS uygulamalarının en sık görülen yan etkisi, hastaların yaklaşık dörtte birinde görülen baş ağrısıdır. Seyrek görülmekle birlikte en ciddi yan etkisi epileptik

nöbetlerdir. TMS'nin bilişsel işlevler üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmektedir. (33,34)

Bilişsel iyileşme yönündeki ilk TMS raporları reaksiyon zamanında ve bellek alanlarında iyileşme gibi alanlarda ortaya çıkmıştır. (35)

TMS'nin kortikal uyarılabilirliği regüle etme yeteneği, bilişsel performansı değiştirebilecek şekilde kortikal ağları şekillendirmek için yararlı bir araç olabileceğini düşündürmektedir. (35)

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda TMS'nin dikkat ve işlem hızı, çalışma belleği ve yürütücü işlevler, uzun süreli sözlü hafıza gibi alanlarda bilişsel işlevleri iyileştirdiği gösterilmiştir. (36)

Bu çalışma, tedaviye dirençli depresyon tanısı konan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya yeterli doz ve sürede (en az 8 hafta), biri seçici serotonin geri alım inhibitörü (SGİ), diğeri serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNGİ) grubundan olmak üzere iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalar alınmıştır. 30 tedaviye dirençli depresyon hastası halen en az 8 haftadır SNGİ kullanıyordu. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı ve çalışma çift-kör ve paralel sürdürüldü. Onbeş kişilik hasta grubunun (A) sol dorsolateral prefrontal korteksine yüksek frekanslı (10 Hz) günde 1 defa toplam 20 Seans TMS uygulandı. Diğeri 15 kişilik hasta grubuna (B) günde 1 defa toplam 20 seans taklit (sham) TMS uygulandı.

Tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna nöropsikolojik testler (Wisconsin kart eşleştirme testi, stroop testi, iz sürme testi, sayı dizileri ve sözel bellek süreçleri testi) uygulandı.

Bu çalışmada TDD'da ilaç tedavisine eklenen TMS nin antidepresif etkisini değerlendirmek, psikometrik bilişsel değerlendirmelerde ölçümlenen bilişsel bozulmalar üzerine tedavi etkisinin olup olmadığını araştırmak ve sonuçlar doğrultusunda depresyon tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve bilişsel kayıpların iyileştirilmesine katkı sağlayacak verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

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. (3,4,5)

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) (37)

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 başkalarınca 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 gözlemlerle belirlenir.)
 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 (sanrısız 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, iştah 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, sanrısız 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.
-

Epidemiyoloji

Depresyon, hastalığa bağlı yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biri olup tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada yeti kaybı nedenleri arasında depresyon üçüncü sıradadır. (38,39)

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 görülmektedir.

Depresyon veya depresif belirtilerin yaygınlığı özellikle kronik hastalığı olan kişilerde genel topluma göre daha yüksektir. (40,41)

Hastalığın kendisi, yüksek tıbbi maliyet, tatmin edici olmayan tıbbi bakım hizmeti ve doktor-hasta ilişkisi yetersizliği altta yatan nedenler arasındadır. (42,43)

ABD’de yapılan çalışmada 2015 yılında, 18 yaş ve üstü yetişkinlerde 12 aylık major depresif bozukluk yaygınlığı %6,7 (16,1 milyon kişi), ağır depresif nöbet yaygınlığı ise %4,3 (10,3 milyon kişi) olarak bulunmuştur. (44)

Türkiye’de nöropsikiyatrik durumlar yeti yitimi içinde geçen yaşam yıllarının en sık nedenidir (%31) ve yeti yitimi yapan 20 sağlık durumunun 5 tanesinde ilk sırada depresyon (diğerleri sırasıyla alkol kullanım bozuklukları, şizofreni, bipolar afektif bozukluk ve Alzheimer ve diğer demanslar) yer alır. (45)

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 değişmektedir. (46)

Etiyoloji

Depresif bozukluklarının oluş nedenleri genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler olarak üç ana başlık altında incelenebilir. Genetik Etkenler Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen bulgular depresyonun ailesel geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır. (47)

Unipolar depresyonda kalıtımla geçiş oranının %31-42 arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte kalıtımın etkisinin tekrarlayan ve erken başlangıçlı depresyonda daha fazla olduğu kabul edilmektedir. (48)

Major depresif bozuklukla ilişkili aday genlerin tespiti, psikiyatrik rahatsızlıklardaki poligenik etki ve çevresel maruziyetin genetik değişkenler üzerindeki etkisi sebebiyle oldukça zordur. (49)

Depresif bozuklukta üzerinde en çok çalışılan genetik polimorfizm, serotonin taşıyıcı geninde gözlenen kısa ve uzun alel gen polimorfizmidir.Yapılan farklı meta

analizlerde kısa alel taşıyan bireylerde depresyona yatkınlığın arttığı gösterilmiştir.(50)

Kısa alelin bir ya da iki kopyasına sahip kişilerde iki uzun alele sahip olanlara kıyasla depresyon tanısı ve özkıyım daha sık görülmektedir. İki uzun alele sahip kişilerdeki depresif epizodların serotonin geri alım inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. (48)

Yapılan çok sayıda çalışmada, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile hem bipolar depresyon hem de major depresif bozukluğun ilişkili olduğu gösterilmiştir. (50)

Hayvan modellerinde histon modifikasyonu ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların depresyon benzeri tablolara neden olabileceğinin gösterilmesinin ardından insanlarla yapılan çalışmaların sonuçları da epigenetik mekanizmaların depresyon gelişiminde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. (51)

Son zamanlarda yapılan depresyon ile ilişkili epigenetik çalışmalarda BDNF geninde ve SCL6A4 geninde DNA metilasyonu saptanmıştır. (52)

Biyolojik Etkenler: Merkezi sinir sisteminde biyojenik aminler özellikle de serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genel yaklaşım nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin bozulduğu şeklindedir. Nörotransmitterlerin işlevsel patolojileri ilk basamağı oluşturmakta ve bu değişiklikler hücresel düzeydeki patolojileri (protein kinazlar, cAMP, CREB, BDNF, g proteini, gen ifadenmesi ve nöroplastisite patolojileri) etkileyerek depresyon oluşumuna yol açabilmektedir. (53)

Serotonin: Depresyon oluşumunda en çok sözü geçen nörotransmitterdir. Serotonerjik nöronlar beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğinden serebral korteks, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlar, septum pellucidum ve hipokampusa uzanmaktadır. Serotoninin işlevleri; uyku-uyanıklık döngüsünün, iştahın, cinsel isteğin, beden ısısının, belleğin, nöroendokrin işlevlerin, diüurnal ritmin, duygudurumun düzenlenmesi ve impulsivitenin azaltılmasıdır. (54)

Depresyonun nörobiyolojik açıklamasına yönelik yapılan birçok çalışmada “serotonin hipofonksiyonu”ndan söz edilmektedir. Paraklorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların depresyona yol açması, serotonin sentez ve işlevlerini arttıran triptofan ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) antidepresan etki göstermesi, antidepresan tedavi sonrası serotonin reseptörlerinin duyarlılığında, nöral iletim ve fonksiyonlarında artma olması bu hipotezi destekleyen bulgulardandır. (55)

Ayrıca depresif hastaların beyin omurilik sıvılarında serotoninin temel metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) düşük seviyelerde olduğu, depresif hastaların plazma konsantrasyonlarında serotoninin öncülü olan Ltriptofanda azalma olduğu ve depresif hastaların merkezi sinir sisteminde artmış Monoamin oksidaz A (MAO-A) aktivitesi olduğu saptanmıştır. (56)

Noradrenalin: Beyindeki noradrenerjik nöronların yaklaşık yarısı dorsal ponttaki locus coeruleus'tan (LC) köken almaktadır, uzantılarını ise serebral korteks, hipotalamus, limbik sistem (amigdala, hipokampus), talamus ve bazal ganglionlara gönderirler. (57)

Noradrenalin (NA) etkisini G-proteini bağlantılarına göre üç gruba ayrılan reseptörler aracılığıyla gösterir. Reseptörlerden $\alpha 1$ uyanıklık durumunun, presinapti yerleşimli $\alpha 2$ otoreseptör sedasyonun, postsinaptik yerleşimli $\alpha 2$ reseptörü ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır. $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptörleri aktivatör niteliktedir. Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) bu sistemin aktivasyonu panik atak, anksiyete ve tremor oluştururken, etkinliğinin azalması depresyon gelişiminde rol oynamaktadır. (58)

Noradrenerjik sistemin lezyonları dikkati sürdürme ve yöneltme yetisini de içeren prefrontal korteksin birçok fonksiyonunda da bozulmaya yol açar. Prefrontal korteks lezyonlarında ortaya çıkan belirtiler $\alpha 2$ adrenerjik reseptörleri uyaran ilaçların uygulanması sonucunda düzelebilmektedir. (59)

Depresyon patofizyolojisinde noradrenerjik sistem disfonksiyonu olduğu hipotezi; depresif hastalarda NA metabolizmasının düşüklüğüne, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artmasına ve LC'de norepinefrin taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına dayandırılmaktadır. Depresyonu olan veya intihar etmiş bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal korteks ve LC'de nöron sayısında azalma, $\alpha 2$

adrenerjik reseptör yoğunluğunda artma ve $\alpha 1$ adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalma bulunmuştur. (60)

Dopamin: Beyinde tüberoinfundibular, nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal yollar olmak üzere dört ana dopamin yolağı bulunur. Dopaminin depresif bozukluktaki rolüyle ilgili genel yaklaşım, psikomotor retardasyonu olan hastalarda daha fazla olmak üzere dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda depresyon tablosunda mezolimbik dopamin aktivitesinin bozulduğu, antidepresan ilaç verilmesiyle birlikte dopamin transmisyonunun arttığı saptanmıştır. Serotonerjik nöronların da dolaylı bağlantılarla dopamin düzeyine göre inhibisyon ya da aktivasyon yönünde dopaminerjik nöronları etkilediği düşünülmektedir. (61)

Dopamin ve depresyonla ilişkili iki yeni teoride, depresyonda mezolimbik dopamin yolağının işlevinde bozulma olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün depresyonda hipoaktif olabileceği öne sürülmektedir. (3)

Diğer Nörotransmitterler: Glutamat, beyindeki en yaygın uyarıcı nörotransmitterdir. Öğrenme ve bellek, uyarıcı iletişim, aşırı uyarılma tepkisi (eksitotoksosite), hipoksi, iskemi ve epilepsi gibi birçok durumda rol alır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda glutamaterjik sistemde strese bağlı değişiklikler gözlenmesi ve bunun nöron kaybı (eksitotoksosite) ile ilişkisi, depresif hastalarda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesi, glutamata etkileyen ajanların depresyon tedavisindeki etkinliği, tedaviye dirençli bazı depresyon hastalarına tek doz olarak verilen N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin hızlı ve geniş bir antidepresan etki oluşturması, glutamat salınımını engelleyen ilaçların (lamotrijin, riluzol, lityum vb.) antidepresan özellikler göstermesi gibi sonuçlar glutamatın depresyon etiolojisindeki rolüne yönelik kanıtlar sunmaktadır. (62,63)

GABA beyindeki major inhibitör nörotransmitterdir. Depresyonda plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin GABA düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Hayvan deneylerinde kronik stresin GABA düzeylerini düşürdüğü ve zamanla tüketebildiği bulunmuştur. Antidepresanların GABA reseptörlerini upregüle etmesi ve bazı GABA'erjik ilaçların zayıf antidepresan etkilerinin olması GABA'nın depresyondaki

rolünü destekler niteliktedir. Asetilkolin MSS’de yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik nöronlar serotonin, noradrenalin ve dopamin sistemiyle interaktif ve çift taraflı bağlantılara sahiptir. Yapılan çalışmalarda bazı depresif hastaların beyinlerinde asetilkolinin öncülü olan kolinin anormal düzeylerinin saptanması, kolinerjik ajanların sağlıklı bireylerde letarji, anerji ve psikomotor retardasyona yol açması, depresif belirtileri tetiklemesi ve mani belirtilerini azalttıklarının gösterilmesi asetilkolinin duygudurum bozukluklarının etiolojisindeki yerine yönelik kanıtlardır. (3)

Nöroendokrin Düzenleme: Hipotalamus- pituiter-adrenal (HPA) eksenini Depresif bozukluklarda çokça araştırılmış ve tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Tehdit algısına karşı uyum yanıtının düzenlenmesi amacıyla HPA eksenini aktive olur. Akut stres sonrası aktive olan HPA eksenini sırasıyla kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve glukokortikoid salınımına yol açar. Glukokortikoidler metabolizma, çoğalma, inflamasyon ve bağışıklık yanıtının yanı sıra hipokampal nörogenez ve apoptozu düzenleyen birçok görev üstlenirler. Özellikle kronik stresin HPA’yı sürekli uyarması sonucunda glukokortikoid salınımı artar ve uzar, hipokampus HPA’yı baskılayamaz hale gelir. Bunun sonucu olarak hipokampal toksik atrofi oluşur ve depresyon gelişimine zemin hazırlar. (55)

HPA eksenini işlevlerinin depresyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar; depresif hastalarda plazma, BOS ve idrar kortizol düzeylerinin yüksekliği, deksametazona yanıt olarak gözlenen kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç, BOS CRH düzeyleri yüksekliği, CRH’ye körleşmiş kortikotropin yanıtı, postmortem hipotalamik beyin dokusunda CRH eksprese eden hücre sayısında azalma, depresif özkıyım kurbanlarının frontal kortekslerinde CRH reseptör bölgelerinde azalma şeklinde gösterilebilir. (55)

Ayrıca depresif hastalar üzerinde yapılan yeni araştırmalar, erken dönemde travma öyküsünün HPA aktivitesinde artışla ve beraberinde serebral kortekste yapısal değişikliklerle (örneğin atrofi veya azalmış hacim) ilişkili olduğunu göstermiştir. (3)

Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) eksenini Tiroid hastalıklarında birçok psikiyatrik semptom görülmektedir. Hipotiroidizm ile ilişkili olan psikiyatrik belirtiler;

yorgunluk, psikomotor retardasyon, bellek bozuklukları, libido azalması ve daha nadir olarak da psikoz, deliryum ve özkıyım eğilimidir. Hipertiroidizmde ise; emosyonel dalgalanma, iritabilite, uykusuzluk, anksiyete, kilo kaybı ve psikomotor ajitasyon görülür. (64)

Depresyonda en sık bildirilen HHT eksen anormallikleri dolaşımında tiroksin (T4) düzeyinde artış, tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) infüzyonuna tiroid stimüle edici hormon (TSH) yanıtında küntleşme, noktürnal TSH yükselmesinde azalma şeklindedir. Künt TSH yanıtı, önleyici antidepressan tedavisine rağmen artmış yineleme riskine bir kanıt olarak görülmektedir. Deksametazon supresyon testinin aksine TRH'ye künt TSH yanıtı, depresif bozukluk tedavi edilse bile normale dönmemektedir. (3)

Nöroanatomik Bulgular Depresyon nörobiyolojisiyle ilişkili görüntüleme çalışmaları arttıkça depresyonla ilgili beyin yapıları ve ilişkili yollar tanımlanmaya başlanmıştır. Unipolar depresyon geçiren hastalarla yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, unipolar depresyonda emosyonel süreçlerde rol alan beyin yapıları olan frontal korteks, orbitofrontal korteks, singulat korteks, hipokampus ve striatumda hacim azalması, bunun yanında beyaz madde yoğunluğunda artış ve hipofiz genişlemesi bildirilmiştir. (65)

Depresif hastalar ile yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında limbik sistem ve serebrokortikal devreler arasında bozukluklar olduğu, özellikle frontal kortekste aktivite azalması olup amigdala ve diğer limbik bölgelerde aktivite artışı bulunduğu gösterilmiştir. (66,67)

Yapılan Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) çalışmalarında depresyonda sol prefrontal korteks aktivitesinde ve metabolizmasında azalma saptanmıştır. Ayrıca limbik sistem; yani talamus, amigdala ve singulat girusta aktivite artışından söz edilmektedir. Depresyon hastalarından elde edilen SPECT ve PET bulguları ile depresyon alt tipleri hakkında bilgi edinilebileceği ya da bu bulguların tedaviye dirençli ve komplike olguların ayırıcı tanısında kullanılabileceği öne sürülmektedir. (68,69)

Beyinde amigdala, ön hipokampus, insular korteks, ventral striatum, ön singulat korteksin ventral kısmı, orbital ve ventral prefrontal korteksi içeren ventralaffektif devre ve arka hipokampus, ön singulat korteksin dorsal kısmı ve dorsolateral prefrontal korteksten oluşan dorsal-kognitif devre olmak üzere işlevsel aktivitelerine göre birbirinden ayrılan fakat birbiriyle etkileşimi süren iki ayrı sistem olduğu düşünülmektedir. Ventral devre uyarının emosyonel öneminin tanımlanması, affektin oluşumu ve emosyonel önemi olan durumla ilişkili otonomik düzenlemeden, dorsal devre ise planlama, seçici dikkat ve affektin düzenlenmesini içeren yürütücü işlevlerden sorumludur. (70)

Depresif hastalarda dorsal prefrontal korteks ve ön singulat korteksin dorsal kısmında, istirahat halinde azalmış kan akımı, amigdala ve ventromedial prefrontal kortekte ise artmış kan akımı gösterilmiştir. Dorsolateral işlevdeki bu azalma psikomotor yavaşlama, apati ve azalmış dikkat ile ilişkiliyken, ventromedial işlevlerdeki artış anksiyete, depresif ruminasyonlar ve cezaya duyarlılık artışı ile ilişkili görülmektedir. (70,71)

Psikososyal Etkenler: Psikanalitik ve Psikodinamik Görüşler Psikodinamik kuram içerisinde depresyonla ilişkili ilk değerlendirmeyi, Freud'un öğrencisi olan Carl Abraham Jung 1912 yılında yapmıştır. Abraham depresif duygudurumu kaybedilen nesneye yönelik öfkenin kişinin kendine çevrilmesi ve anal-sadistik döneme bir gerileme olarak tariflemiştir. Sonrasında Freud ünlü 'Yas ve Melankoli' adlı yazısında Abraham'ın görüşlerine katıldığını belirterek yas ile depresyonun psikodinamik belirleyicilerini aktarmıştır. Normal yasin kaybedilen nesneye yönelik suçluluk duygularının olmayışı ve benlik değerinin korunmasıyla patolojik yastan ayrıldığını öne sürmüştür. Melankolide ise kaybedilen nesneye karşı ambivalansın suçluluk duyguları uyandırdığı ve dış nesneye duyulan bilinç dışı öfkenin kaybedilen nesne ile özdeşim kuran benlik parçasına dönmesine yol açtığını 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 edebilmektedir. (72)

Bağlanma Kuramı Yaşamın erken dönemlerindeki ilişki deneyimlerinin depresyona yatkınlığa önemli etkileri olduğu konusunda birçok teorisyen hemfikirdir. John Bowlby, yaşamın ilk birkaç yılında bebeklerin primer bakım vereniyle tekrarlayan ilişkiler aracılığıyla bağ kurduğunu ya da bağlanmalar geliştirdiğini öne sürmüştür. (73)

Bowlby, bu deneyimlerin daha sonra ortaya çıkabilecek olan depresyon gibi duygudurum bozuklukları üzerinde etkileri olabileceğini vurgulamıştır. (74)

Optimal olmayan bağlanma biçimlerini açıklayan Bowlby; bağlanmayı güvenli, anksiyöz ve bağımsız bağlanma temsilleri olarak açıklamıştır. Güvenli bağlanma temsilleri geliştiren bireyler yaşamlarının ilk yıllarında primer bağlanma figürlerinden tutarlı duyarlı ve sorumlu bir bakım almışlardır. Bireylerin rahatlık, destek ve merak arzuları sıklıkla karşılanmış ve ihtiyaç duyulduğu zamanlarda var olabilen, kabul edici ve destekleyici ötekilere güvenilir biçimde bağlanmışlardır. Böylece bu kişiler değerli, sevinebilir ve desteklenebilir bir kendilik geliştirmişlerdir. (73)

Aksine, anksiyöz bağlanma temsilleri geliştiren bireyler, ihtiyaç duydukları destek ve duygusal bağım öncelikli olarak bakım verenin arzuları tarafından belirlendiği tutarsız bakım almışlardır ve çevreleri üzerindeki kontrol hissini kaybetmişlerdir. Böylece ötekilerin destek ve onayına bağımlı olurken kendi etkinlikleri ve değerleri hakkında şüphe geliştirmişlerdir. (73)

Bowlby'ye paralel biçimde, Ainsworth, bebeğin ayrılığı takiben kendini sakinleştirebilmek amacıyla bakım vereniyle kurduğu bağları güvenli, ambivalan ve kaçınan olarak üçe ayırmıştır. Ambivalan bağlanma bazı zamanlarda uygun yanıtlar veren ancak diğer zamanlarda reddedici ve ulaşılamaz davranan primer bakım veren varlığında gelişir. (75)

Bu tutarsızlık, Bowlby'yi destekler biçimde istikrarlı bir kendilik gelişimini zorlaştırır. Bu kişiler ileriki yaşamlarında kendilik değeri oluşturabilmek için sürekli olarak mücadele ederler. (76)

Sonuç olarak erken dönemdeki optimal olmayan yaşantıların, kendilik temsillerinin istikrarsız olmasına ve depresyon gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. (77,78)

Bilişsel Görüş Depresyonda kişilere özgü bilişsel çarpıtmalar ve şemalar yer almaktadır. Aaron Beck depresyonu açıklarken bilişsel üçlü kavramını kullanmıştır. Bu üç temel bilişsel örüntü; kişinin kendi hakkındaki olumsuz bakış açısı, çevreyi saldırgan, tehlikeli ve talepkar algılama eğilimi ile geleceğe dair acı çekme ve başarısızlık beklentisi şeklinde özetlenebilir. (78)

Beck'e göre depresif hastalar genellikle iki biliş hali yaşarlar; birincisi, belirli dış uyaranlara karşı gelişen, stereotipik olan ve sıklıkla uyaranla ilişkisiz 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; akıl yürütmeye dayanmaksızın otomatik olarak ortaya çıkması, gerçeğin çarpıtılarak yorumlanması, belirgin bir ön veriden yoksun olması, istemsiz ve persevere olması, yatkın bireye depresif düşüncelerin inandırıcı gelmesi şeklinde sıralanabilir. Ayrıca, çarpıtılmış bilişe yanıt olarak gelişen güçlü duygu, takibinde gelişebilecek çarpıtmaların inandırıcılığını da arttıracaktır. (61)

Seligman tarafından ortaya atılan öğrenilmiş çaresizlik modelinde; davranış ve sonucu arasındaki bağımsızlık, pasif davranış örüntüsü ve bilişsel bozulmalar gibi üç önemli özellik yer almakta, bireyin sonuçları kontrol etmedeki başarısızlığının kendilik değerinde düşüşe ve depresyona yol açabileceği belirtilmektedir. (79)

Tedaviye Dirençli Depresyon

Depresyonun tam olarak düzelmemesi, artan yineleme riski, süregenleşme, 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. (5)

Tedavi direnciyle ilgili tüm dünyada kabul edilen ortak kabul edilmiş bir tanım bulunmamaktadır. En sık kullanılan tanımlama, “yeterli doz ve sürede en az iki farklı ve uygun antidepresan tedaviye yanıt vermeme” olarak kullanılır. (21,22)

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. (80)

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. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) tedavisi de TDD'de alternatif stratejilerden biridir. (23,24)

Major Depresyonda Bilişsel Bozulma

DSM-5'te MDB atağı için tanı kriterleri bilişsel disfonksiyon varlığını gösteren maddeleri içerir. (37)

İlk olarak 'düşünme, konsantre olma veya karar vermede zorlanma' semptomu açıkça MDB'li bireylerin yaşadığı disfonksiyonla ilişkilidir. Bu hem semptomatik hem remisyon evrelerindeki MDB'li bireylerde görülen bilişsel disfonksiyonla ilişkili şikayetlerle de uyumludur. (81,8,82)

Hastaların kendileri tarafından bildirilen düşünme zorlukları veya klinisyenler tarafından gözlemlenen bilişsel zorluklara ek olarak birçok çalışma MDB'deki bilişsel disfonksiyonun doğası ve şiddetini belirlemek amacıyla standardize nöropsikolojik testler kullanmıştır. (8,82)

Çoğu nöropsikolojik çalışmanın örneklem boyutu MDB'de bilişsel disfonksiyon için güvenilir tahminler yapılması için çok küçük olsa da ($n < 50$) farklı çalışmaların entegratif ve meta-analizlerinden elde edilen en güvenilir bilgi, MDB'li hastalarda dikkat, görsel epizodik bellek ve yürütücü işlev bilişsel alanlarında hafif ile orta şiddette bozukluklar görüldüğüdür. (8,82,83,84)

Nöropsikolojik verilerin meta-analizleri adölesanlarda dahi, bilişsel disfonksiyonun MDB'nin ilk atağında mevcut olduğunu ve optimal semptom kontrolü, hatta remisyona rağmen varlığını sürdürdüğünü göstermektedir. (83,85,86)

Bilişsel disfonksiyon şiddeti depresif atak sayısı veya hastalığın süresiyle tanımlanan hastalığın kronikliğiyle artmakta gibi görünmektedir. (86,87)

Ancak kesitsel çalışmalar, hastalığın belirli evrelerinde depresif semptom seviyesi ve nöropsikolojik test performansının yalnızca zayıf bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. (85,88,89)

MDB'li erikinlerde bilişsel disfonksiyon işyerinde üretkenliğin düşmesi ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklarla ilişkilidir. (8,18)

Bu nedenle veriler birlikte ele alındığında MDB'de bilişsel disfonksiyonun önemli ve süregiden bir semptom olduğu, depresif semptomlardan bir miktar bağımsız olduğu ve hastalıkla ilişkili maluliyete katkıda bulunduğu görülmektedir. (8)

Bu durum; bilim insanlarını gelecekte yapılacak çalışmalarda MDB tedavilerinde yeni arayışlara sürüklemektedir. TDD'un tedavi stratejileri arasında antidepresanı farklı gruptan bir antidepresan ile değiştirmek, güçlendirici ilaçlar (duygudurum düzenleyiciler, atipik antipsikotikler, tiroid hormonları, psikostimülanlar) eklemek ve EKT gibi seçenekler yer alır. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon tedavisi de TDD'de alternatif stratejilerden biridir. (23,24)

TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS)

Tanım

Transkraniyal 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 kablosuz olarak elektrik enerjisini insan beynine transfer eden ve bu yolla nöronların elektriksel 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. (90)

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 beynin lokal işlevleri ile ilgili yapılan nörofizyolojik ve nörobilişsel fonksiyonel çalışmalarda kullanılmıştır. (91)

Depresyon tedavisinde TMS kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda ABD'nin FDA Kurumu, 2008 yılında tıbbi tedaviye dirençli depresyon olgularında TMS tedavisine onay vermiştir. (92)

TMS Çalışma Prensipleri

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. (93)

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. (94)

Oluşan manyetik alanın kafa derisi ve beyin dokusunu geçerken bu dokulara zarar vermediği ve elektrik direncine yol açmadığı bildirilmiştir. (95,96)

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 sifira 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. (97)

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. (98)

50 farklı bobin tasarımı üzerine yapılan bir inceleme çalışmasında hiçbir bobinin hem derin hem de odaklı uyarımı aynı anda başaramadığı gösterilmiştir. (99)

TMS uygulamasının etkileri uygulama yeri, şiddeti, frekansı, atım sayısı ve atım paterni gibi parametrelere göre değişiklik gösterir. (100)

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 kontrateral kas aktivitesi üreten en düşük vuruş gücü istirahat motor eşiği (İME) olarak tanımlanır. (101)

Oluşan kas aktivitesi, motor uyarılmış potansiyeller (MUP) olarak yüzey EMG’si ile ölçülebilir. (102)

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. (103)

KSS ölçümlerindeki uzama ve kısaltmalar ise GABA-B reseptör aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer önemli veri kaynağıdır. (104)

Ardışık iki vuruşun uygulanmasında ikinci vuruşun zamanına göre oluşan MUP yanıtının genliğinde değişimler olur. (105,106) Bu değişimlerin GABA-A reseptörleri üzerinden sağlandığı düşünülmektedir. (107)

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 1Hz 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. (108)

Eksitatör etkinin glutamaterjik devrelerin aktivasyonu ile oluşabileceği düşünülmektedir. (109)

Motor korteks alanına yüksek frekans rTMS uygulaması (>1 Hz), düşük frekans uyarımın tersine kortikal uyarılabilirliği artırmaktadır. (110)

Uyarım frekansı yanında, uyarım şiddeti ve vuruş sayısı fazla olduğunda fasilitasyonun ön plana çıktığı gösterilmiştir. (111)

Depresyonda EKT tedavisi uygulandığında KSS ölçümünün tedavi öncesine göre belirgin uzama gösterdiği bildirilmiştir. (112)

Bu açıdan değerlendirildiğinde yüksek frekans rTMS ile EKT arasında, KSS uzamasına neden olan GABAerjik ara nöronların etkilenmesi bağlamında benzerlik kurulabilir. (104)

MDB'de Etki Mekanizması

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, nörogenesis, kortikal eksitabilite ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir. TMS serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımını düzenleyebilir. (113)

Farelerde yapılan bir çalışmada; TMS sonrası hipokampus, striatum ve nükleus akkumbenste dopamin salındığı, nükleus akkumbenste dopamin salınımı sonrası hücre dışı glutamat artışı olduğu bildirilmiştir. (114)

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-HT_{1A} reseptör artışına, ventromedial

hipotalamus, bozalateral amigdala ve parietel kortekste ise NMDA reseptörlerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. (115)

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. (116)

TMS, EKT'ye benzer şekilde nörojenezi uyarabilir. (117)

TMS tedavisi BDNF artışı ve AMPA reseptörünün GluR1 alt biriminde uzun süreli etki göstermesi nöroplastisiteye neden olmaktadır. (118,119)

Küçük bir klinik çalışmada, TMS sonrasında sol amigdala hacmi artışı saptanmış ve bu değişiklik antidepresan tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. BDNF ve serotonin arasında nörogenesis ve nöroplastisite açısından karşılıklı etkileşimin ve düzenleyici bir sistemin olduğu düşünülmektedir. (120-121)

Prefrontal korteksin en önemli iki bölgesi ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) bölgesi olarak kabul edilmektedir. VMPFK'den çıkan yollar ventral striatum aracılığı ile ödül ve motivasyon üzerine, amigdala aracılığı ile korku koşullanması ve tehdit algısının oluşumu üzerine etkilidir. (122,123)

DLPFK ise duyuşal kortikal girdilerin olduğu, premotor alan, parietal korteks ve özellikle depresyonda ilişkili alan olan anterior singulat korteks ile ara bağlantıların bulunduğu bilişsel işlevlerde ve emosyonal regülasyonda etkin olan bir bölgedir. (124)

Depresif bozukluk tanısı almış hastalara yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında VMPFK alanda aktivite artışı, DLPFK alanda ise aktivite azalması saptanmıştır. (124,125,126)

Yine bu hastalık grubunda psikoterapi ya da antidepresan tedavisi sonrası fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla VMPFK aktivite azalması ve DLPFK aktivite artışı saptanmıştır. (127)

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile beyin aktivitesinin işlevsel ağları (*functional networks*) incelenmiştir. Anatomik olarak dorsal anterior singulat korteks ve anterior insula'ya karşılık gelen *Saliience Network* olarak adlandırılan işlevsel ağ duyuşsal olaylar, eyleme geçiş ve eylem başlatma sırasında aktive olur. Depresif hastalarda bu işlevsel ağa karşılık gelen gri madde bölgelerinde hacimsel azalma bulunmuştur. (128,129)

Ventromedial network olarak isimlendirilen işlevsel ağ nükleus akkumbens, medial orbitofrontal korteks ve VMPFK'yi kapsar ve ödöl yolağı olarak bilinir. Bu yolak yalnızca ödölle için değıl, aynı zamanda kayıplar da dahil olmak üzere diğer uyarılar için de aktive olur. Bu ağın disfonksiyonu MDB'de anhedoniyle ilgilidir ve olumsuz uyarılar için paradoksal olarak aktive olur. Bu sebeple *Saliience Network*'ün karşıt fonksiyonel ağı olarak nitelendirilir. MKB hastalarında *Saliience Network*; yanıt inhibisyonu ve emosyonel regölasyon da dahil olmak üzere çeşitli görevlere karşı hipoaktivite gösterir. (128,130)

Yüksek frekanslı, eksitatör TMS'nin DLPFK üzerine uygulanması, MDB'da limbik alanlar (örn. hipokampus, amigdala, anterior singulat ve insula) ile prefrontal korteks arasındaki bağlantıların dengesiz olduğu varsayımına dayanır. (131)

TMS tedavisi *Saliience Network* nodlarındaki kortiko-striatal-talamik devre bütünlüğünü artırarak MDB'yi hafifletebileceğini, böylece olumsuz biliş ve etki üzerinde bilişsel kontrolün geliştirildiğini göstermektedir. (128)

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. (132)

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 görülmeyişini belirlemişlerdir. (128)

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, çalışmalar arasında bariz yöntem farkları olduğundan, hangi uygulama tarzının diğerine üstün olduğunu söylemenin zor olduğunu belirtmişlerdir. (133)

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 remisyona ulaşma ihtimallerini 5 kat arttırdığı bulunmuştur. (134)

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 düştüğu sonucuna ulaşmışlardır. (135)

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 büyüklüğu açısından araştırmalar arasında ciddi farklar olduğunu, bu farkların küçük örneklem büyüklüğu, veri toplama sırasındaki sorunlar, bias vb kısıtlılıklardan kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir. (136)

TMS tedavisinin depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlı olmasına karşın yararlı etkilerinin olduğu da bildirilmektedir. (137,138,139)

Yakın zamanda randomize çift kör taklit kontrollü çapraz geçişli yapılan bir çalışma, TMS'nin taklit-TMS'ye üstün olduğunu, depresyona ve eşlik eden anksiyete belirtilerine faydalı olduğunu ortaya koymuştur. (140)

Ancak anksiyeteyi arttırıcı etkilerinin olduğu çalışmalar da mevcuttur. (141) 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, şizofrenide, travma sonrası stres bozukluğunda, alkol-madde-sigara bağımlılığında etkili olduğunun gösteren veriler bulunmaktadır. (142,143,144,145)

Psikiyatrik rahatsızlıklar dışında da TMS; multipl skeroz, 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. (146)

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. (34)

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. (33,34)

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 yakının ya TMS seansı sırasında, ya da seansın hemen ardından geliştiği belirtilmiştir. (34)

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. (147)

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. (148)

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 meta analizde 39 çalışma ve 1200'den fazla olgu incelenmiş, bu çalışmalardan 12'sinde 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. (33)

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. (149)

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. (34)

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. (150,151)

TMS'NİN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ

Bilişsel iyileşme yönündeki ilk TMS raporları reaksiyon zamanında ve bellek alanlarında iyileşme gibi alanlarda ortaya çıkmıştır. TMS'nin kortikal uyarılabilirliği regüle etme yeteneği, bilişsel performansı değiştirebilecek şekilde kortikal ağları şekillendirmek için yararlı bir araç olabileceğini düşündürmektedir. (152)

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda TMS'nin dikkat ve işlem hızı, çalışma belleği ve yürütücü işlevler, uzun süreli sözlü hafıza gibi alanlarda bilişsel işlevleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu alanda yeterli çalışma olmadığı görölmektedir. (153)

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Çalışma örnekleme Ekim 2019-Şubat 2020 tarihleri ve Haziran 2020- Temmuz 2020 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. Mart 2020-Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 Pandemisine yönelik alınan tedbirler kapsamında çalışmaya hasta kabul edilememiştir. DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış bu hastalar arasında en az 8 hafta yeterli dozda biri SĞİ, diğeri SNGİ grubundan olmak üzere en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtızsızlık kararı verilen ve çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya davet edilmişlerdir.

Sağlıklı kontrol grubunun tamamı pandemi sonrası dönemde çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için gerekli koşulların sağlanması ve duyurulmasının ardından gönüllü olan hastane personeli psikiyatrik muayene ve geçmiş hastalık öyküsü açısından değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllüler yaş ve cinsiyet bakımından hasta gruplarına benzer özellikleri olan bireylerden oluşturulmuştur.

Hastalara ve sağlıklı kontrollere önce bu çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilme yapılmış ve gönüllü olanlardan yazılı onam veren 36 hasta ve 15 kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan 5 tanesi Mart 2020 döneminde COVID-19 Pandemisine bağlı olarak alınan önlemler çerçevesinde TMS tedavisini tamamlayamamış, 1 hasta ulaşım güçlükleri nedeniyle çalışmadan ayrılmış, böylece 30 hasta 15 kontrol çalışmayı tamamlayabilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Aratırmalar Etik Kurul onayına sunulmuş, kurulun 02.04.2019 tarih ve 60116787-020/24512 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

Hasta Grubu:

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış olmak

- Şimdiki dönem tedavisinden önce yeterli doz ve sürede (en az 8 haftalık sürelerle) biri SGI, 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 haftadı süren tedavi rejiminde doz ya da etken madde değişikliği yapılmamış SNGİ grubu antidepresan kullanmakta olmak
- 18-50 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

Kontrol Grubu:

- DSM-5'e göre psikiyatrik hastalığı olmamak
- Bilgilendirme ardından çalışmaya katılmak için yazılı onam vermiş olmak
- 18-50 yaş arası olmak
- Olağan mental kapasitesi olmak
- Okuma yazma bilmek

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Hasta Grubu:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 18 yaş altı veya 50 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

Kontrol Grubu:

- Yaşın 18'in altında ya da 50'nin üstünde olması
- DSM-5'e göre psikiyatrik hastalık tanısı olması
- Psikiyatrik değerlendirme ve ölçekleri etkileyebilecek bilişsel işlev bozukluğuna yol açan bir hastalığın bulunması (serebrovasküler hastalık, demans, mental retardasyon gibi)
- Eşlik eden akut veya kronik, tıbbi veya nörolojik hastalığının olması
- İmmün cevabı değiştirebilen ilaçların (steroidler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar) kullanılması

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onam veren 30 tedaviye dirençli depresyon hastasına ve 15 kontrol katılımcısına 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 izleyen poliklinik hekimince sürdürülmüştür. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve paralel gruplar şeklinde işlemler sürdürülmüştür. 15 kişiden oluşan bir grup (A) hastanın sol dorsolateral prefrontal korteksine yüksek frekanslı (10 Hz) 20 seans TMS uygulanmıştır. 15 kişilik diğer gruba (B) 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede TMS uygulaması başlamadan önce ve bittikten sonra olmak üzere 2 kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeği

ilgili maddeleri 0-2, diğerk maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltilmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değışen 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. (159)

Ölçeğın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. (160)

Montgomery-Asperg Depresyon Ölçeğı (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 beklendiğı durumlarda kullanılması önerilen bir ölçektir. (161)

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. Ölçeğın Türkçe uyarlamasının geçerlik, güvenilirlik çalışması Özer ve ark.'ları tarafından 2011 yılında yapılmıştır. (162)

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. (163)

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

geçer böylelikle eşleştirme kuralı değişmiş olur. Test bitene kadar deneğin verdiği tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilir ve testin sonunda deneğin test performans puanı mevcut program tarafından hesaplanır.

WKET’de hesaplanan puanlar:

Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kez doğru tepkinin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını göstermektedir.

Toplam Tepki Sayısı: Bilgisayar tarafından olgunun performans ve doğru yanıt başarısına göre olguya verilen ve olgunun yanıtladığı kart sayısını göstermektedir.

Toplam Hata Yüzdesi: Bilgisayar tarafından verilen kartı olgunun istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu gösterir.

Toplam Doğru Yanıt Yüzdesi: Toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu göstermektedir. Toplam

Perseveratif Tepki Sayısı: Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşılık, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Toplam Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerden yanlış olanları gösterir.

İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Sayısı: Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100’le çarpılması ile elde edilmektedir.

bir “renk-kelime bozucu etkisi” (color-word interference effect) olduğu ise 1935 yılında Stroop tarafından gösterilmiştir (168). Kelimenin yazımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, renk söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), bu gecikmeyle ilişkilidir (167).

Stroop Testinin seçici dikkat, okuma ve renk söyleme olmak üzere üç temel süreci yansıttığı ifade edilmektedir (169). Stroop performansının aynı zamanda bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini de yansıttığı belirtilmektedir (170). Stroop Testinin bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçen bir nöropsikolojik test olduğu saptanmıştır (171).

Çalışmamızda Stroop testinin Victoria formu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Victoria Stroop Test kullanılmıştır. Stroop Testi Victoria Formu’ndaki puanlama yöntemi, basitçe bölümleri tamamlamada kullanılan süre ölçümlerini içermektedir. Spreen ve Strauss’un (1991) test tarama kitabında Stroop Testi Victoria Formu açıklanmakta ve 126 denekten elde edilen veriler süre puanları cinsinden sunulmaktadır (170).

Stroop testinin Victoria formu üç parçalı bir testtir. Her bölümde 24 doğru cevap istenmektedir. Bilgisayar ekranında 4x6 düzeninde yerleşim görülür. Her bölümde, ekranın alt kısmında renkleri bildirmek için basılması gereken tuşların bildirildiği (örneğin; 1: yeşil, 2: sarı, 3: mavi, 4: kırmızı) yönerge satırı bulunmaktadır. Teste başlamadan önce alıştırma amacıyla renkler ve ekranın alt kısmında gösterilen numaralı tuşların (1,2,3,4) eşleşmesi deneğe öğretilir.

İlk bölümde (bölüm D (noktalar)) ekranda 4 sütun ve 6 satır düzeninde yerleşmiş; yeşil, sarı, mavi ve kırmızı olmak üzere dört farklı renkte 24 yuvarlak şekil görülmektedir. Katılımcıdan her yuvarlağın rengini belirtmek için, ekranın alt kısmındaki yönerge satırını kullanarak, mümkün olduğu kadar kısa sürede, doğru tuşa basması istenir. Katılımcılar bir sonraki noktaya geçmeden önce doğru bir yanıt vermelidir.

İkinci bölümde (bölüm W (nötr/renkli olmayan kelimeler)) 4 sütun ve 6 satıra yerleştirilmiş toplam 24 kelime bulunmaktadır. Katılımcıdan yeşil, sarı, mavi ve kırmızı olmak üzere dört farklı renkte yazılmış 4 farklı nötr kelimenin (orta, kadar, zayıf, ise) rengini mümkün olduğunca kısa sürede belirtmesi istenir. Katılımcı bir sonraki kelimeye geçmeden önce doğru bir cevap vermelidir.

Üçüncü bölümde (bölüm C, renkli kelimeler) katılımcıdan kelimelerin yazımında kullanılan mürekkep renklerinin mümkün olduğunca kısa sürede belirtilmesi istenir. Ekranda 24 kelime belirir. Yazılan kelimenin belirttiği renge uygun olmayan (örneğin; mavi renk mürekkeple yazılmış “kırmızı” kelimesi) dört farklı renkle yazılmış dört farklı kelime görüntülenir. Bir sonraki kelimeye geçmeden önce doğru cevap verilmesi gerekmektedir.

Her bölümün tamamlanma zamanı ve hata sayısı katılımcı koduyla belirtilen bir PEBL dosyasına otomatik olarak kaydedilmiştir. Testin birinci ve ikinci kısmı bilişsel hızı ölçmek için kullanılırken, testin üçüncü kısmı yanıt inhibisyonunu ölçmek için kullanılmıştır. Testin bilgisayar programı (PEBL) temelli yönetimi, eğer bir hata yapılırsa, katılımcının bir sonraki maddeye devam etmeden önce hatayı düzeltmesi ve bunun testin bitim süresine yansımaları gerektirmiştir. Sürelerin uzun olması dikkatte bozulmaya işaret etmektedir. Stroop Testi'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır.

İST görsel-motor kavramsal tarama, motor hız, planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı toleransı gerektiren bir testtir. (175).

Sayı Dizileri Testi

WAİS-R'ın alt testlerinden biri olan Sayı Dizileri Testi işitsel kısa süreli belleği ve çalışma belleğini ölçen bir alttesttir. Sesli uyarıların algılama ve tekrarlayabilme yeteneği ölçülür.

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır.(177)

Sözel Bellek Süreçleri Testi

SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimededen oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi toplanır. Deneğin doğru cevap sayısı Anlık Bellek Skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testin herhangi bir nedenle bir formunun geçersiz kalması durumunda uygulanabilecek ikinci bir listesi bulunmaktadır.

Test temelde Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe transferi ölçümlenmektedir.

Öğrenme süreci analizini daha iyi yapabilmeyi dolayısıyla da katılımcıların öğrenme ve bellek performansları arasında olabilecek farklılıkları daha iyi göstermeyi hedeflemektedir. (178)

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öget Öktem tarafından 1992 yılında yapılmıştır.(178)

Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi

Hastaların tedaviye yanıt durumu için HAM-D, MADRS puanlarında başlangıç puanlarına göre %50 ve daha fazla düşme olması “tedaviye yanıt var”, %25-50 düşme “tedaviye kısmi yanıt”, %25’ten daha az düşme olması “tedaviye yanıt yok” olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda “remisyon” kararı verebilmek için HAM-D puanının 7 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 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

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamız 22-50 yaş aralığında olan 22 kadın, 8 erkekten oluşan 30 hasta ve 10 kadın, 5 erkekten oluşan 15 sağlıklı kontrol ile tamamlanmıştır. TMS alan hasta grubunun (A Grubu) yaş ortalaması $40,60 \pm 7,21$, taklit TMS alan hasta grubun (B grubu) yaş ortalaması $37,73 \pm 9,33$ kontrol grubunun yaş ortalaması ise $38,40 \pm 8,5$ olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. A Grubu hastalar, B grubu Hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet, medeni durum açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi ve çalışma oranı hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler	Hasta Grubu (n:30)		KONTROL GRUBU (n:15)	P1	P2	P3	
	Grup A (n:15)	Grup B (n:15)					
YAŞ (ORT±SS)	40,60 ±7,21	37,73 ±9,33	38,40 ±8,5	0,682	0,622	0,623	
CİNSİYET (S,%)	ERKEK	2, %13,3	6, %40	5, %33	0,732	0,245	0,219
	KADIN	13, %86,6	9, %60	10, %66			
MEDENİ DURUM (S,%)	EVLİ	8, %53,3	9, %60	8, %55,6	0,493	0,574	0,703
	BEKAR	6, %40	3, %20	5, %31,1			
	BOŞANMIŞ/DUL	1, %6,7	3, %20	2, %13,3			
ÇALIŞMA DURUMU (S,%)	ÇALIŞIYOR	9, %60	6, %40	15, %100	0,001	0,745	0,002
	ÇALIŞMIYOR	6, %40	9, %60	0, %0			
EĞİTİM DÜZEYİ (S,%)	İLKÖĞRETİM	6, %40	7, %46,7	0, %0	0,004	0,483	0,002
	LİSE	2, %13,3	7, %46,7	7, %46,7			
	ÜNİVERSİTE	7, %46,7	1, %6,7	8, %53,3			

P1:Hasta-Kontrol, P2: Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

Klinik Özellikler Açısından Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmadaki iki grup arasında ilk psikiyatrik başvuru yaşı, depresif atak sayısı, son depresif atak süresi, yatarak tedavi öyküsü, 1. Derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü ve fiziksel hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastalarda depresyonun genç yetişkinlik döneminde başladığı, hastaların çoğunun 2 ve üzerinde atak geçirdiği, ortalama son depresif atak süresinin 5 ay olduğu ve ailesel yüklülüğün hastaların çoğunluğunda bulunmadığı tespit edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Major Depresyon Bozukluğu Hastalarının Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler		Grup A (n:15)	Grup B (n:15)	P
İlk Psikiyatrik Başvuru Yaşı (Ort. ± SS)		31,93 ± 8,8	29,86 ± 4,8	0,83
Depresif Atak Sayısı (Ort. ± SS)		2,4 ±1,2	1,8 ±0,9	0,75
Son Depresif Atak Süresi (ay)(Ort. ± SS)		4,9 ±2,9	5,1±3,2	0,96
Yatarak Tedavi Öyküsü (n, %)	var	9, %60	4, %26	0,55
	yok	6, %40	11, %74	
1. Derece Akrabada Psikiyatrik Öykü(n, %)	var	8, %53	4, %26	0,61
	yok	7, %46	11, %74	
Fiziksel Hastalık Öyküsü (n, %)	var	7, %46	8, %53	0,87
	yok	8, %53	7, %46	

P: Grup A-Grup B**Gruplar Arası HAM-D ve MADRS Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması**

Katılımcılara uygulanan klinik ölçeklerin ortalama puanları ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4’te özetlenmiştir. HAM-D ölçeğine göre hastaların 4’ünde (%13,33) hafif, 25’inde (%83,33) orta şiddette depresyon olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında HAM-D ve MADRS ölçeği ortalama puanlarında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Hasta Grubu ile kontrol grubu arasında ortalama HAM-D puanları anlamlı düzeyde farklıdır. (p:0,0) Hasta grupları kendi arasında karşılaştırıldığında A ve B grubunun HAM-D ortalama puanları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemiştir. (p:0.391) Hasta grubu ile kontrol grubu arasında MADRS ortalama puanlarında anlamlı düzeyde farklılık vardır. (p:0,0) Hasta grupları kendi arasında karşılaştırıldığında A ve B grubunun MADRS ortalama puanları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemiştir. (p:0,853)

Tablo 4. Tedavi öncesi Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

ÖLÇEK TÜRLERİ	Hasta Grubu (n:30)				Kontrol Grubu (n:30)		P1	P2	P3
	HASTA GRUP A (n:15)		HASTA GRUP B (n:15)		Ort±SS	Ortanca (min_max)			
	Ort±SS	Ortanca (min_max)	Ort±SS	Ortanca (min_max)					
HAM-D	22.20±4.85	24(12-28)	20.20±4.96	19(14-30)	2,33±1,80	2(0-6)	0,001	0,391	0,001
MADRS	33.06±7.28	34(21-45)	31.73±8.92	29(17-45)	4,33±2,22	4(1-8)	0,001	0,853	0,001

P1:Hasta-Kontrol, P2: Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

Tedavi sonrası hasta gruplarının HAM-D ve MADRS ölçek puanları Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tedavi sonrası A grubunda HAM-D puanları hasta başına ortalama 15,06 puan azalmış ve tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında iki ölçüm arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası B grubundaki HAM-D ölçek puanları tedavi öncesi ölçek puanları ile kıyaslandığında azalma anlamlı bulunmuş olsa da, A grubu ile kıyaslandığında ölçek puanlarının azalma oranı neredeyse yarısı kadar bulunmuştur.

MADRS ölçeği için de yapılan ölçümler HAM-D ile benzer sonuçlar göstermiştir. Her iki hasta grubu için de tedavi sonrası MADRS ölçek puanlarındaki azalma tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. A grubunda MADRS ölçek puanlarında ilk teste oranla görülen fark 22,13 iken B grubunda bu fark 14,13 olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 5. Tedavi sonrası Hasta Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

ÖLÇEK TÜRLERİ		HASTA GRUP A (n:15)	HASTA GRUP B (n:15)	P2
		Ort±SS	Ort±SS	
HAM-D	İLK TEST	22,20±4,85	20,20±4,96	0,391
	SON TEST	7,13±3,98	11,73±4,75	0,636
	FARK	15,06±4,30	8,46±2,79	0,001
P1		0,001	0,001	
MADRS	İLK TEST	33,06±7,28	31,73±8,92	0,853
	SON TEST	10,93±5,28	17,60±5,22	0,621
	FARK	22,13±7,46	14,13±7,20	0,006
P1		0,001	0,001	

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

Tablo 6. TMS Öncesi Grupların Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET) Sonuçlarının Karşılaştırılması

WKET (Ortalama±SS)	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU (n:15)	P1	P2	P3
	GRUP A (n:15)	GRUP B (n:15)				
TAMAMLANAN KATEGORİ SAYISI	1,93±0,88	1,80±0,86	2,73±1,75	0,106	0,861	0,257
TOPLAM DOĞRU CEVAP SAYISI	38,26±6,79	38,13±7,79	43,06±10,96	0,081	0,999	0,277
TOPLAM YANLIŞ CEVAP SAYISI	25,73±6,79	25,86±7,79	20,93±10,96	0,081	0,999	0,221
PERSEVERATİF TEPKİ SAYISI	23,00±7,23	21,46±7,67	17,06±8,37	0,151	0,886	0,235
PERSEVERATİF HATA SAYISI	13,40±5,93	13,86±8,31	7,93±5,99	0,011	0,981	0,04
PERSEVERATİF OLMAYAN HATA SAYISI	12,33±7,23	12,00±6,61	13,00±11,14	0,8	0,976	0,967
KAVRAMSAL SAYI PUANI	32,06±9,49	30,43±9,85	36,66±14,15	0,208	0,945	0,334
ÖĞRENMEYİ ÖĞRENME PUANI	2,67±4,90	0,89±1,45	0,0067±6,51	0,432	0,868	0,652

P1:Hasta-Kontrol, P2: Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

TMS uygulamaları sonrası grupların WKET sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

A hasta grubunda son test puanları TMS uygulamalarının öncesi ile kıyaslandığında tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve toplam yanlış cevap sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer alt testlerde TMS uygulamaları öncesine oranla anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. TMS Sonrası Hasta Gruplarının Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET) Sonuçlarının Karşılaştırılması

WKET (Ortalama±SS)		GRUP A (n:15)	GRUP B (n:15)	P2
TAMAMLANAN KATEGORİ SAYISI	İLK TEST	1,93±0,88	1,80±0,86	0,861
	SON TEST	2,73±1,03	2,46±1,12	0,512
	FARK	0,8	0,66	0,595
P1		0,017	0,083	
TOPLAM DOĞRU CEVAP SAYISI	İLK TEST	38,26±6,79	38,13±7,79	0,999
	SON TEST	41,93±7,34	42,86±8,88	0,756
	FARK	3,66	4,73	0,727
P1		0,046	0,081	
TOPLAM YANLIŞ CEVAP SAYISI	İLK TEST	25,73±6,79	25,86±7,79	0,999
	SON TEST	22,06±7,34	21,20±8,88	0,773
	FARK	3,66	4,66	0,743
P1		0,046	0,085	
PERSEVERATİF TEPKİ SAYISI	İLK TEST	23,00±7,23	21,46±7,67	0,886
	SON TEST	20,40±8,89	23,46±10,37	0,512
	FARK	2,6	2	0,091
P1		0,167	0,316	
PERSEVERATİF HATA SAYISI	İLK TEST	13,40±5,93	13,86±8,31	0,981
	SON TEST	12,2±6,66	12,8±9,28	0,967
	FARK	1,2	1,06	0,943
P1		0,342	0,455	
PERSEVERATİF OLMAYAN HATA SAYISI	İLK TEST	12,33±7,23	12,00±6,61	0,976
	SON TEST	9,86±5,61	8,53±5,42	0,436
	FARK	2,46	3,46	0,728
P1		0,213	0,126	
KAVRAMSAL SAYI PUANI	İLK TEST	32,06±9,49	30,43±9,85	0,945
	SON TEST	34,93±9,68	36,06±11,26	0,77
	FARK	2,86	5,33	0,531
P1		0,243	0,107	
ÖĞRENMEYİ ÖĞRENME PUANI	İLK TEST	2,67±4,90	0,89±1,45	0,868
	SON TEST	2,76±7,16	2,04±4,87	0,613
	FARK	0,09	1,15	0,613
P1		0,945	0,564	

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

Grupların TMS uygulamaları öncesinde Stroop Test süreleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubunun tüm Stroop alt test süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8. TMS Öncesi Grupların Stroop Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Stroop Testi	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	P1	P2	P3
	GRUP A	GRUP B				
Stroop Part D	124,038±72,21	90,933±24,10	75,230±44,6	0,009	0,603	0,015
Stroop Part W	100,788±76,16	68,465±24,38	54,875±23,02	0,016	0,729	0,028
Stroop Part C	126,37±95,24	87,502±44,07	60,254±21,81	0,003	0,911	0,008

P1:Hasta Grubu-Kontrol Grubu, P2:Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

Hasta gruplarında TMS uygulamaları sonrası yapılan Stroop Testlerinin TMS uygulamaları öncesi ile karşılaştırılmasına yönelik veriler Tablo 9’da verilmiştir.

A hasta grubunda tüm Stroop alt testlerinde son test süreleri ilk test sürelerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. B hasta grubuna ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9. TMS Sonrası Hasta Gruplarının Stroop Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Stroop Testi (Ortalama±SS)	GRUP A (n:15)	GRUP B (n:15)	P2	
Stroop Part D	İLK TEST	124,03±72,21	90,93±24,10	0,603
	SON TEST	93,62±34,29	85,06±27,77	0,459
	FARK	30,41	5,87	0,067
P1	0,008	0,135		
Stroop Part W	İLK TEST	100,78±76,16	68,46±24,38	0,729
	SON TEST	70,57±45,48	66,10±19,83	0,345
	FARK	30,21	2,36	0,045
P1	0,003	0,565		
Stroop Part C	İLK TEST	126,37±95,24	87,50±44,07	0,911
	SON TEST	85,18±50,49	74,89±26,02	0,983
	FARK	41,18	12,61	0,067
P1	0,012	0,141		

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

TMS uygulamaları öncesi WAIS Testi alt testi olan Sayı Dizileri Testinin gruplar açısından karşılaştırılmasına yönelik sonuçlar Tablo 10’da verilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış, hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. TMS Öncesi Grupların Sayı Dizileri Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kognitif Test Ortalama±SS	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	P1	P2	P3
	GRUP A	GRUP B				
Sayı Dizileri Testi	6,6±2,06	5,73±1,75	8,06±1,75	0,003	0,417	0,005

P1:Hasta-Kontrol, P2:Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

TMS uygulamaları sonrası hasta gruplarının Sayı Dizileri Testi sonuçları Tablo 11’de verilmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası sayı dizileri testi verileri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. TMS Sonrası Hasta Gruplarının Sayı Dizileri Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kognitif Test (Ortalama±SS)		GRUP A	GRUP B	P2
Sayı Dizileri Testi	İLK TEST	6,6±2,06	5,73±1,75	0,417
	SON TEST	6,86±2,13	6,33±2,02	0,488
	FARK	0,26	0,6	0,539
P1		0,157	0,082	

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

TMS uygulamaları öncesi grupların İz Sürme Testi sonuçlarının karşılaştırılmasına yönelik veriler Tablo 12’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla İz Sürme Testi A bölümünde ve B bölümünde hedefi bulan tıklama ve toplam tıklama sayıları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12: TMS Öncesi Grupların İz Sürme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

İz Sürme Testi Ortalama±SS	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	P1	P2	P3
	GRUP A	GRUP B				
Target S	11,733±4,68	13,78±5,43	22,13±6,30	0,001	0,571	0,001
Target SW	9,45±3,76	11,30±3,76	17,78±5,60	0,001	0,499	0,001
Click S	12,93±5,29	14,78±5,73	23,95±6,90	0,001	0,679	0,001
Click SW	10,68±4,19	12,86±4,14	20,86±6,38	0,001	0,465	0,001
Overclick S	4,80±4,67	4,00±2,95	7,26±5,40	0,088	0,842	0,221
Overclick SW	4,93±3,82	6,26±5,43	8,33±7,05	0,289	0,792	0,256

P1:Hasta-Kontrol, P2:Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

TMS uygulamaları sonrası hasta gruplarının İz sürme testi sonuçları açısından karşılaştırılmasına yönelik veriler Tablo 13'te verilmiştir. Hasta gruplarının ikisinde de hem İz sürme testi A bölümünün hem de B bölümünün hedefi bulan tıklama ve toplam tıklama sonuçlarında son testler ilk teste göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 13: TMS Sonrası Hasta Gruplarının İz Sürme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

İz Sürme Testi (Ortalama±SS)		GRUP A (n:15)	GRUP B (n:15)	P2
Target S	İLK TEST	11,73±4,68	13,78±5,43	0,571
	SON TEST	14,01±4,95	16,50±6,10	0,232
	FARK	2,28	2,72	0,704
P1		0,001	0,015	
Target SW	İLK TEST	9,45±3,76	11,30±3,76	0,499
	SON TEST	10,96±4,14	13,28±4,49	0,154
	FARK	1,51	1,98	0,632
P1		0,011	0,028	
Click S	İLK TEST	12,93±5,29	14,78±5,73	0,679
	SON TEST	15,33±5,49	17,93±6,60	0,251
	FARK	2,4	3,15	0,51
P1		0,001	0,009	
Click SW	İLK TEST	10,68±4,19	12,86±4,14	0,465
	SON TEST	12,35±4,89	14,96±5,14	0,165
	FARK	1,67	2,1	0,699
P1		0,024	0,034	
Overclick S	İLK TEST	4,80±4,67	4,00±2,95	0,842
	SON TEST	5,26±3,53	5,80±3,64	0,687
	FARK	0,46	1,8	0,292
P1		0,631	0,051	
Overclick SW	İLK TEST	4,93±3,82	6,26±5,43	0,792
	SON TEST	5,53±5,52	6,73±5,27	0,389
	FARK	0,6	0,47	0,933
P1		0,634	0,635	

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

TMS uygulamaları öncesi Sözel Bellek Süreçleri Testlerinin sonuçları Tablo 14’te sunulmuştur. Kontrol grubunun skorları uzun süreli bellek tanıma hariç tüm alt testlerde hasta grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 14: TMS Öncesi Grupların Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Sonuçlarının Karşılaştırılması

SBST Ortalama±SS	HASTA GRUBU (n:30)		KONTROL GRUBU (n:15)	P1	P2	P3
	GRUP A(n:15)	GRUP B(n:15)				
Anlık Bellek	5,06±2,18	3,93±1,66	5,93±1,79	0,024	0,647	0,028
Kısa Süreli Bellek Hatırlama	11,93±2,68	11,00±3,29	14,33±1,34	0,001	0,921	0,021
Kısa Süreli Bellek Tanıma	2,6±2,52	3,40±2,52	0,66±1,34	0,001	0,481	0,035
Uzun Süreli Bellek Hatırlama	9,26±2,71	8,20±2,59	10,66±2,19	0,021	0,916	0,035
Uzun Süreli Bellek Tanıma	4,93±2,15	5,86±1,68	4,26±2,15	0,084	0,856	0,056
Öğrenme Puanı	95,6±24,78	87,40±28,73	118,13±16,15	0,001	0,616	0,003

P1:Hasta-Kontrol, P2:Grup A-Grup B, P3:Grup A-Grup B-Kontrol

Tedavi sonrası hasta gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) Sonuçların tablo 15'te verilmiştir. A hasta grubunda hiçbir alt testte öncesine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

B hasta grubunda anlık bellek ve uzun süreli bellek hatırlama puanları TMS uygulamaları öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek çıkmış, diğer alt testlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15: TMS Sonrası Hasta Gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) Sonuçlarının Karşılaştırılması

Sözel Bellek Süreçleri Testi (Ortalama±SS)		GRUP A (n:15)	GRUP B (n:15)	P2
Anlık Bellek	İLK TEST	5,06±2,18	3,93±1,66	0,647
	SON TEST	5,40±2,79	4,93±1,53	0,935
	FARK	0,33	1	0,31
P1		0,486	0,022	
Kısa Süreli Bellek Hatırlama	İLK TEST	11,93±2,68	11,00±3,29	0,921
	SON TEST	11,60±2,92	11,13±2,69	0,653
	FARK	0,33	0,13	0,613
P1		0,554	0,858	
Kısa Süreli Bellek Tanıma	İLK TEST	2,6±2,52	3,40±2,52	0,481
	SON TEST	3,0±2,72	3,73±2,60	0,512
	FARK	0,4	0,33	0,937
P1		0,424	0,628	
Uzun Süreli Bellek Hatırlama	İLK TEST	9,26±2,71	8,20±2,59	0,916
	SON TEST	9,73±3,10	9,60±2,06	0,891
	FARK	0,46	1,4	0,159
P1		0,277	0,014	
Uzun Süreli Bellek Tanıma	İLK TEST	4,93±2,15	5,86±1,68	0,856
	SON TEST	4,46±2,38	5,13±1,99	0,267
	FARK	0,46	0,73	0,436
P1		0,376	0,152	
Öğrenme Puanı	İLK TEST	95,6±24,78	87,40±28,73	0,616
	SON TEST	98,33±30,11	87,66±23,97	0,292
	FARK	2,73	0,26	0,696
P1		0,548	0,952	

P1:İlk Test-Son Test, P2:Grup A-Grup B

TARTIŞMA

Çalışmamızda dirençli MDB tanılı hastalarda TMS'nin bilişsel işlevler üzerine etkili olup olmadığı sorusuna yanıt aranması amaçlanmıştır. Bu bağlamda dirençli depresyon hastaları TMS tedavisi veya Taklit TMS uygulaması öncesi ve sonrası bilişsel işlevleri açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız 22-50 yaş aralığında bulunan 30 MDB tanılı hasta, 15 sağlıklı kontrol ile tamamlanmıştır. Katılan hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetinde, evli, düşük eğitim düzeyli, orta yaş, hafif ve orta düzey dirençli MDB tanılı bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızın bu verileri literatür ile uyumluluk göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu majör depresyon bozukluğunun özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiği ve kadınlarda iki kat daha sık görüldüğünü vurgulamaktadır. (1,46,179)

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. (180,181)

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 düşük kalmasına neden olmuş olabilir. (182)

Hasta Grupları (TMS alan A Grubu, Taklit TMS alan B Grubu) birbirileri ile ve sağlıklı kontrollerle sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yokken, kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla eğitim düzeyi ve çalışma oranı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Hasta Grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise aralarında sosyodemografik veriler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

A ve B hasta gruplarının depresif atak sayısı ve son depresif atak süreleri 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 olan 12 olgu 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. (186) Çalışmaya katılan hasta popülasyonumuz da depresyonun ailesel geçiş özelliklerini göstermektedir

Bu çalışmada hastalara günde 1 seans TMS veya taklit TMS verilmiş ve araştırmanın 4 haftada tamamlanması sağlanmıştır. TMS tedavi süresini 4-6 haftaya yayarak daha uzun uyarı dönemleri ile tedavinin etkinliğini arttırdığını tespit eden çalışmalar vardır. (187)

Ancak, tedavi verme süresi atırıldıkça hastaların tedaviyi terk etme oranları da yükselmektedir. (188)

Bu çalışmada mümkün olduğunca tedaviyi terk etme oranlarını en aza indirmek amacıyla 4 haftalık bir tedavi süresi seçilmiştir.

Çalışmaya katılan 30 hastadan hem TMS alan hem taklit TMS alan grupta tedavi öncesine göre HAM-D ortalama puanları anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

MADRS ölçek puan ortalamaları da A Grubunda ve B grubunda TMS sonrası anlamlı ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar hastaların TMS'den Taklit TMS'ye oranla fayda gördüğünü göstermektedir.

Her iki grubun sonuçlarında da ölçek puanlarındaki azalma anlamlı saptanmış olsa da A grubundaki ölçek puanları B grubuna kıyasla 2 kat fazla azalmıştır. Hasta grupları karşılaştırıldığında ölçek puanlarındaki azalma Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar yapılan meta-analizlere benzer olarak TMS tedavisinin taklit TMS'ye üstün olduğunu göstermektedir. (189,190)

Meta-analizde değerlendirilen 14 çalışmada (n=372), HAM-D'ye göre gerçek uyarının taklit uyarandan daha etkili olduğu belirtilmiştir. (28)

Literatürle karşılaştırıldığında TMS tedavisi için çalışmalara dâhil edilen depresyon hasta gruplarının HAM-D ortalama puanları çoğunlukla 19-30 aralığında raporlanmıştır. (191)

Ayaktan takipte zorluk yaratacağı düşüncesiyle psikotik özellikler gösteren depresyon ve/veya intihar riski bulunan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, tedavi öncesi ölçek puan ortalamalarının nispeten düşük kalmasına neden olmuş olabilir.

Brunoni ve arkadaşlarının meta-analizinde, TMS'deki plasebo etkisinde yaş veya cinsiyetin etkili olmadığı öne sürülmüştür. Ayrıca farmakolojik müdahalelere ek tedavi olarak kullanıldığında plasebo yanıtının çoğunlukla yüksek görüldüğü belirtilmiştir. (192)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada pek çok 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. (193)

Bizim çalışmamızda gerçek uyarım etkilerini en aza indiren 45°'lik açıyla taklit-TMS protokolünün oluşturulmasına rağmen, taklit-TMS'nin amaçlanan klinik iyileşmeyi sağlayabilecek kısmen aktif uyarım oluşturabileceğini savunan çalışmalar da vardır. (155,194)

Bu etkiyi bertaraf etmek için piyasada taklit başlıklar (sham coil) mevcut olsada yüksek maliyetli olduğu için kullanımı yaygın değildir. (196)

Ayrıca bazı çalışmalarda taklit TMS'nin bazı antidepresan etkileri gösterdiği ve bu plasebo etkisinin de genellikle hafif-orta şiddette MDB hastalarında görüldüğü vurgulanmıştır. (197)

Bu çalışmanın sonunda her iki grup 20 seans TMS veya 20 seans taklit TMS almıştır. Hasta gruplarının ikisinde de başlangıç ile son testler kıyaslandığında HAM-D, MADRS ölçek puanlarında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Çalışmamızda HAM-D ve MADRS skorlarındaki belirgin azalma 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 meta-analizde 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. (135)

Literatürde TMS'nin TDD'deki etkinliğini araştıran çalışmalarda TMS uygulama bölgesi, frekansı, motor eşiği, toplam uyarı sayısı ve verilif süresi, hastaların sosyodemografik özellikleri ve mevcut farmakolojik tedavileri ile ilgili veriler oldukça farklılık göstermektedir.

Tarhan ve arkadaşlarının 419 TDD olgusunda yaptığı çalışmada farmakolojik tedaviye ek olarak sol DLPFK zerine, %100 motor eşiğle, 25 Hz1000 atım 20 seans TMS uygulanması sonrası ortalama HAM-D puanları 22,59±5,92'dan 10.50±5.83'e düşmüş ve hastaların %64'ünün tedaviye cevap verdiği, %33'ünün remisyona ulaştığı bildirilmiştir. (151)

Jhanwar ve arkadaşları, 21 TDD olgusuna 10Hz frekansta, %110 motor eşiğle, seans başına 625 atım ile 4 haftalık rTMS tedavisi sonucunda tedaviye yanıt oranı %57 olarak bulunmuştur. HAM-D puanları 30,8±5"den, 19±6,3"e gerilemiştir. (198)

Speer ve arkadaşlarının 24 depresyon olgusu ile yürüttüğü bir çalışmada 20 Hz, 1Hz ve taklit olmak üzere hastalar üç gruba ayrılmış; %110 motor eşiğle, 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. (199)

30 TDD olgusuna kullanmakta oldukları farmakolojik tedaviye eklenen, çift kör çapraz geçişli taklit kontrollü dizaynı ile sol DLPFK'ya yüksek frekanslı (10Hz) 20 seans TMS'nin %110 motor eşiğle, seans başına 1000 atım ile 4 haftalık tedavi neticesinde ile yapılan bir çalışmada HAM-D'ye göre 38 olgunun %63' tedaviye yanıt vermişken, %15'i kısmen yanıt verdi ve HAM-D'ye göre 38 olgunun %42'si remisyona ulaştı. (140)

Çalışmalarda da görüldüğü gibi TMS tedavisine çok geniş bir yelpazede farklı cevap oranları alınmıştır. TMS uygulamasının endikasyonları ve protokolü hakkında henüz standardizasyonun olmaması bunun sebebi olabilir ve önemli bir sorun olarak durmaktadır. Örneğin; uyarının verileceği bölgenin (DLPFK) 5 cm kuralı ile doğru belirlendiğinden emin olunamaması, ne kadar sayıda, motor eşiğte, 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 ölçeklerinin farklılık göstermesi önemli diğer durumlardır.

TMS sağaltımının 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 artırmış olabilir.

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 paralel gruplarla planlanmış şekliyle TMS'nin taklit TMS'ye üstün olduğunu ve depresif belirtilerin azalmasında etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak örneklem sayısının daha fazla olduğu, farklı depresyon alt gruplarında ve takip çalışmalarıyla desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

NÖROKOGNİTİF İŞLEVLER

Depresyonda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozukluk olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. (199,200,201,202)

Çalışmalarda MDB hastalarının dikkat, bellek ve yürütücü işlev alanlarında anlamlı olarak daha düşük performans gösterdikleri tespit edilmiştir. (203)

MDB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı çalışmaları içeren bir meta-analizde, MDB'si olan hastalarda inhibisyon kapasitesi, bilişsel esneklik ve sözel akıcılıkta yetersizlikler olduğu, aynı zamanda stratejik planlama ve organizasyon alanında orta düzeyde bozulmalar olduğu tespit edilmiş olup, MDB grubuyla sağlıklı kontroller arasında en önemli farkın inhibisyon kapasitesi ve bilişsel esneklik alanlarında olduğu belirtilmiştir. (204)

Başka bir çalışmada; MDB tanılı hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dikkat ve yürütücü işlevlerle ilgili testlerin hepsinde bozulma tespit edilmiş ve ağır düzeyde depresyonu olanlarda hafif-orta düzeyde depresyonu olan gruba kıyasla daha fazla bozulma saptanmıştır. (205)

MDB'nin patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen prefrontal korteksin yürütücü işlevlerden sorumlu alanı dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) olarak gösterilir. (206)

Yürütücü işlevler; bilginin düzenlenmesi, öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır şekle getirilmesi, aynı anda iki veya daha fazla zihinsel işlevin yürütülmesi, hazırlanmış bir davranışın durdurulması, bellek ve dikkatin kontrol edilerek davranışın esnek bir şekilde organize edilip ileriye yönelik planlamaya dahil edilmesi için yönlendirilmesini içeren yüksek düzey bilişsel işlevlere karşılık gelmektedir. (207)

Cevabın inhibe edilmesi, bilişsel esneklik (set değişimi), planlama ve organizasyon yürütücü işlevlerin temel parçalarıdır. (208)

Frontal bölge özellikle de DLPFK işlevlerine duyarlı olan WKET bireyin problem çözme yeteneğini ve değişen şartlara uygun olarak değişen problem çözme stratejisini değerlendirmektedir. (209)

Davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama ilkesini çıkarma, seçici dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanabilme, yanlış davranışa yol açtığı anda ise kurulumu değiştirebilme becerileri ölçülmektedir. (210)

Çalışmamızda dorsolateral prefrontal korteks işlevlerini ve yürütücü işlevleri değerlendirmek için WKET kullanılmıştır.

Hasta grubu ile kontrol grubunun WKET performansları karşılaştırıldığında perseveratif hata sayısı hariç diğer alt testlerde gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamış, perseveratif hata sayısı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bu sonuç literatürdeki diğer araştırma sonuçları ile çelişir niteliktedir.

Bununla birlikte tamamlanan kategori sayısı ve toplam doğru cevap sayısında kontrol grubu ortalamaları hasta grubundan yüksek olup yanlış cevap sayısı düşük olmasına rağmen farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Hasta grubunda perseveratif hata sayısı gibi perseveratif tepki sayısı da kontrol grubundan yüksek çıkmış fakat bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır.

TMS uygulaması sonrası hasta gruplarının WKET puanları önceki test sonuçları ile karşılaştırıldığında A hasta grubunda tamamlanan kategori sayısı ve toplam doğru cevap sayısında istatistiksel açıdan anlamlı artış ve toplam yanlış cevap sayısında

istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır. B grubunda WKET testlerinin TMS uygulamaları öncesi ile sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatüre bakıldığında antidepresan tedavi ile hastalarda sağaltım sonrası klinik düzelmeye birlikte WKET performansında da öncesine göre saptanan belirgin artış, bozulmuş bilişsel işlevlerin düzeltilebileceğini göstermektedir. (211)

Çalışmamızda seçici dikkat, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızını değerlendirmek için Stroop testinin Victoria formu olan Victoria Stroop Test kullanılmıştır. Stroop Part D, Stroop Part W ve Stroop Part C ortalama süre puanlarına bakıldığında hasta grubunun süreleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Hasta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemiştir.

TMS uygulamaları sonrası hasta gruplarının Stroop Testi sonuçları öncesi ile kıyaslandığında A hasta grubunda Stroop Part D, Stroop Part W ve Stroop Part C ortalama süre puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır. B hasta grubunda ilk testlerle son testler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TMS'nin bilişsel işlevlere etkisi üzerine yapılan çalışmalarda Stroop Testi uzun süreli dikkat ve inhibisyon dahil olmak üzere yukarıdan aşağıya dikkat kontrolünü ölçmenin güvenilir bir yolu olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalar bulgularda tutarlılık göstererek sol DLPFK'ya uygulanan rTMS'nin Stroop Testindeki genel performansı artırdığını göstermiştir. (212,213,214,215,216)

Bu sonuçlar depresyon hastalarının karmaşık dikkat, zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme, tepki inhibisyonu yapabilme becerilerinin bozulmuş olduğunu ve TMS tedavisinin bu beceriler üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

WAIS alt testi olan Sayı Dizileri Testi, giderek uzunluğu artan sayı dizilerinin söylendiği sırayla ve söylendiği sıranın tersinden tekrar edilmesi ile uygulanan, dikkat ve çalışma belleğini ölçmekte kullanılan bir testtir. TMS uygulamaları öncesinde kontrol grubunun sayı dizileri testi ortalama puanı hasta grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hasta grupları arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TMS uygulamaları sonrası hasta gruplarına uygulanan Sayı Dizileri Testleri önceki testlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İz Sürme Testi A işleme hızını ölçümlerken, İz Sürme Testi B İşlem hızı ve yürütücü işlevleri ölçümleyen testlerdir. TMS uygulamaları öncesi sağlıklı kontrol

grubunda hasta grubuna kıyasla İz Sürme Testi A bölümünde ve B bölümünde hedefi bulan tıklama ve toplam tıklama sayıları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

TMS sonrası yapılan İz Sürme Testlerinde hasta gruplarının her ikisinde de hedefi bulan tıklama ortalaması, toplam tıklamaların ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmıştı.

Çalışmamızda sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü değerlendirilmesi için Sözel Bellek Süreçleri Testi kullanılmıştır. Çalışmamızdaki gruplar TMS uygulaması öncesi bellek fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında; anlık bellek, kısa süreli bellek hatırlama, kısa süreli bellek tanıma, uzun süreli bellek hatırlama ve öğrenme puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum literatürle uyumludur. Öktem'in yaptığı bir çalışmada depresyon hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve anlık bellek, öğrenme puanı, kısa süreli bellek kendiliğinden hatırlama, uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama puanlarının depresyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. (217)

TMS uygulamaları sonrasında yapılan Sözel bellek süreçleri test puanları ilk testlerle kıyaslandığında A hasta grubunda anlamlı farklılık saptanmamış, B hasta grubunda ise anlık bellek ve uzun süreli bellek hatırlama puanları ilk teste göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar depresyon hastalarının sağlıklı kontrollere göre sözel öğrenme ve bellek süreçlerinde bozulmalar olduğunu ve birkaç alt testteki istisnai iyileşmeler dışında TMS'nin sözel öğrenme ve bellek süreçlerine belirgin bir iyileştirici etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda TMS'nin depresif bozukluk üzerindeki etkileri HAM-D ve MADRS ölçekleri ile değerlendirilmiş ve veriler TMS'nin depresif belirtiler üzerine etkili olmasına rağmen sözel öğrenme ve bellek gibi bazı bilişsel alanlarda anlamlı etkisi olmadığını ya da etkisiz olduğunu göstermektedir. Literatüre bakıldığında veriler MDB'de gözlenen bilişsel kusurların duygudurum ve davranış semptomlarının ortadan kaldırılmasından sonra da devam ettiğini göstermektedir. (16,17) Ayrıca bazı çalışmalar bilişsel semptomların MDB başlangıcından önce de görülebileceğini düşündürmektedir. (8) Diğer yönlerden sağlıklı olan bireylerde görülen bilişsel

kusurların ileri dönemde depresif atak gelişimini yordayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. (218,219)

Prospektif uzun süreli bir çalışmada yürütücü işlev kusurunun yanısıra dikkat ve dil görevlerindeki düşük performans gelecekte depresyon gelişiminin başlangıcını yordayabilir. (220) Vinberg'in bu çalışmasında duygudurum bozukluğu öyküsü olan veya olmayan bir ikiz kardeş olan 234 sağlıklı ikiz kardeş 9 sene boyunca psikiyatrik hastalık gelişimi açısından takip edilmiştir. Çalışmanın başlangıç görüşmesinde katılımcılar iz sürme A ve B Testi, Stroop testi dahil çeşitli bilişsel işlev görevlerini tamamlamışlardır. İkiz kardeşinde duygudurum bozukluğu öyküsü bulunan katılımcıların, özellikle duygudurum ve anksiyete bozuklukları olmak üzere psikiyatrik hastalık gelişimine daha yatkın oldukları saptanmıştır. Ayrıca yürütücü işlev, dikkat ve dil ölçütlerinde performansının düşük olmasının duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Simons ve arkadaşları (2009) özellikle epizodik bellekle ilgili kusurların gelecekte ortaya çıkacak depresif semptomlarla güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu öne sürmüştür. Benzer bir çalışmada depresif yakınmaları olmayan 20-64 yaş arası katılımcılar 3 yıl boyunca bilişsel işlevler ve gelecek dönemde depresyon gelişimini karşılaştırma amacıyla takip edilmiş ve katılımcılara (n:708) bilişsel işlev ölçümleri (epizodik bellek, psikomotor hız, sözel akıcılık, zihinsel esneklik) yapılmıştır. Sonuçta epizodik bellek testlerinde performansı daha düşük olanların MDB tanısı almasının daha olası olduğunu göstermiştir. Böylece bilişsel disfonksiyonun depresyon için öncü ve yordayıcı olabileceği sonucuna varılarak bilişsel disfonksiyonun MDB gelişiminde bir risk faktörü olduğunun altı çizilmiştir. (219)

Hastalık öncesi daha iyi bilişsel işlevsellik gösteren bireylerde bilişsel kapasitenin bir sonucu olarak MDB gelişimi riski daha düşüktür; hastalık öncesi bilişsel işlevselliğin daha iyi olması bireyleri henüz bilinmeyen mekanizmalar aracılığıyla MDB den koruyor olabilir. (221)

MDB'nin yürütücü işlevler, dikkat, öğrenme, bellek ve işlem hızındaki kusurları özellikle gündelik işlevsellikte olumsuz etkilenme ve iş performansında azalma ile ilişkilendirilirken bilişsel semptomların gelişimsel kökenlerine ve MDB'ye etyolojik açıdan katkılarına odaklanan çalışmalar son derece az ve yetersizdir. (9)

Özetle çalışmamızda kullanılan bilişsel testlerin sonuçları bilişsel işlevler üzerine tarama niteliğinde olup depresif bozuklukta bireyin karmaşık dikkat, zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme, tepki inhibisyonu yapabilme, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek süreçleri açısından belirgin bozulmalar olduğunu, problem çözme, karar verme, planlama, değişen şartlara uygun olarak stratejisini değiştirebilme yeteneği gibi önemli bilişsel işlevsellik alanlarında kısmi bozulmalar bulunduğunu düşündürmektedir.

Bu sonuçlar Major depresif Bozukluk hastalarında aktif dönemde saptanan bilişsel bozulmaların tedavi sonrasında depresif belirtilerin azalması ve iyileşme ile birlikte bellek süreçleri dışında düzelme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın veri toplama süreci devam ederken COVID-19 Pandemisinin başlaması nedeni ile veri toplama süreci kesintiye uğramış, TMS uygulaması devam eden hastalar çalışmadan ayrılmak zorunda kalmış, 3 ay süreyle TMS protokollerinin durdurulması sonucu çalışmaya yeni hasta dahil edilememiş, bu nedenle de planlanan örneklem büyüklüğünün oldukça gerisinde kalmıştır. Örneklemin beklenen büyüklüğe ulaşamaması hasta gruplarının kendi içinde ve sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarında sınırlılığa neden olmuştur.

WKET öğrenme etkisi olan bir bilişsel testtir bu da ilk test ile TMS uygulaması sonrası yapılan testlerin karşılaştırılmasında karıştırıcı faktör olarak sınırlılığa neden olmuştur.

Kontrol grubunun eğitim düzeyi ve çalışma durumunun hasta grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olması çalışmanın bir diğer sınırlılığdır.

Hastaların poliklinik başvurularından bulunması ve tedavinin de buradan sürdürülmesinin araştırmaya katılan hasta popülasyonunun seçiminde bir miktar yanlılık yaratmış olduğu düşünülebilir.

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 bulunmaması da kısıtlılıklar arasındadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, 30 TDD hastasına sol DLPFK'ya yüksek frekanslı (10Hz) 20 seans TMS veya taklit TMS verilmiş, TMS öncesi ve sonrası nöropsikiyatrik testlerle bilişsel işlevleri ölçülünerek TMS'nin bilişsel işlevler üzerine etkilerinin değeriendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubunun çoğunluğu kadın cinsiyetinde, orta yaş aralığındaki, hafif ve orta şiddetteki depresyon tanılı, eğitim düzeyi düşük bireylerden oluşmuştur.

Çalışmamızda hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında sosyodemografik veriler arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup eğitim düzeyi ve çalışma durumu kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek çıkmıştır.

Klinik özellikler açısından bakıldığında hasta grupları arasında ilk psikiyatrik başvuru yaşı, toplam depresif atak sayısı, son depresif atak süresi, hastane yatış sayısı, 1. Derece yakınlarda psikiyatrik hastalık oranı ve ek fiziksel hastalık oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hasta Grubunda TMS alan grup ile taklit TMS alan grup arasında TMS uygulamasından önce yapılan HAM-D ve MADRS ölçümlerinde gruplar arasında HAM-D ve MADRS ortalama puanları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Hem TMS hem de taklit TMS alan grupta HAM-D ve MADRS ölçeklerinin puan ortalamalarında ilk teste göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda azalma saptanmıştır.

Hasta gruplarının HAM-D ve MADRS ölçek puanlarındaki ilk ve son testleri arasındaki farklılara bakıldığında, TMS alan grupta tedavi sonrası HAM-D ve MADRS ölçek puanlarında oluşan farklar taklit TMS alan gruptaki farklılara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

WKET'te TMS uygulamaları öncesi gruplar karşılaştırıldığında perseveratif hata sayısı dışında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta Grubunda perseveratif hata sayısı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı.

TMS uygulamaları sonrası WKET’te hasta grupları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında TMS alan grupta tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru cevap sayısı ve toplam yanlış cevap sayısında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır. Taklit TMS grubunda tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve öğrenmeyi öğrenme puanları değerlendirildiğinde tedavi sonrası hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

TMS uygulamaları öncesi grupların Stroop Testi ortalama Part D, Part W ve Part C süreleri karşılaştırıldığında hasta grubunun süreleri kontrol grubunun sürelerine oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. İki hasta grubu arasında Stroop Testinin ortalama Part D, Part W ve Part C süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

TMS uygulamaları sonrası hasta gruplarının Stroop Testi ortalama Part D, Part W ve Part C süreleri TMS uygulamaları öncesi ile karşılaştırıldığında TMS alan grupta her üç kategoride süreler istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmıştı. Taklit TMS grupta TMS uygulamaları öncesi ile sonrası arasında anlamlı düzeyde farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

TMS uygulamaları öncesinde İz Sürme Testi açısından gruplar kıyaslandığında İz sürme Testinin hem A hem B bölümlerinde hedefi bulan tıklama ve toplam tıklama sayıları kontrol grubunda hasta grubuna anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Hasta gruplarına TMS uygulamaları sonrasında yapılan İz Sürme Testleri TMS uygulamaları öncesi ile kıyaslandığında hem TMS alan grupta hem de taklit TMS alan grupta İz Sürme Testi’nin A ve B bölümlerinin hedefi bulan tıklama ortalaması, toplam tıklamaların ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmıştı.

TMS uygulamaları öncesinde gruplar sayı dizileri testi puan ortalaması açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunun ortalamaları hasta grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti. Hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta gruplarında, TMS uygulamaları öncesi ile sonrasında yapılan sayı dizileri testlerinin ortalama puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

TMS uygulamaları öncesinde gruplar arası sözel bellek süreçleri testlerine bakıldığında kontrol grubunun anlık bellek, kısa süreli bellek hatırlama, kısa süreli bellek tanıma, uzun süreli bellek hatırlama ve öğrenme puanları hasta grubuna göre

istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Her iki hasta grubu kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hasta gruplarının TMS uygulamaları sonrasında yapılan sözel bellek süreçleri testleri, öncesi ile kıyaslandığında TMS alan grupta hiçbir alt testte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamış olup taklit TMS alan grupta anlık bellek ve uzun süreli bellek hatırlama puanları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek çıkmış, diğer alt testlerde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. 2017:8-10.
2. Ferrari, A.J., Charlson, F. J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C. J.L. Whiteford, H.A. (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age and year: Findings from the global burden of disease study 2010 PLoS Medicine 10 (11)e1001547
3. 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.
4. 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.
5. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2015: 261-326.
6. Kessler, R.C., Berglund, P., Demier, O., Jin, R., Merijangas, K. R., Walters, E. E. (2005) Lifetime prevalence of age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of General Psychiatry, 62 (6):593-602
7. Kessler, R.C., Akiskal, H.S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., Hirschfeld, R.M., Wang, P.S. (2006) Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. American Journal Of Psychiatry, 163(9):1561-1568
8. McIntry R.S., Cha, D.S., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., Baskaran, A. (2013) Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depression and Anxiety, 30(6):515-527
9. Roiser, J. P. & Sahakian (2013) Hot and cold cognition in depression. CNS Spectrums, 18 (3):139-149
10. Abramson, L.Y., Alloy, L.B., Hogan, M.E., Whitehouse, W.G., Donovan, P., Rose, D.T., & Ranieri, D. (1999) Cognitive vulnerability to depression: Theory and evidence. Journal of Cognitive Psychotherapy, 13 (1):5-20.

11. Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Tashman, N.A., Berrebbi, D.S., Hogan, M.E., Whitehouse, W.G., Morocco, A., (2001). Developmental origins of Cognitive vulnerability to depression: Parenting, cognitive, and inferential feedback styles of the parents of individuals at high and low cognitive risk for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 25(4):397-423

12. Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Gibb, B.E., Crossfield, A.G., Pieracci, A.M., Spasojevic, J., & Steinberg, J.A. (2004) Developmental Antecedents of Cognitive Vulnerability to Depression: Review of Findings From the Cognitive Vulnerability to Depression Project. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 18(2):115-133

13. De Raedt, R. & Koster, E.H.W. (2010) Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 10(1):50-70

14. Ingram, R.E., Steidtmann, D.K., & Bistricky, S.L. (2008) Information Processing: Attention and memory. In K.S. Dobson & D.J. Dozois, *Risk Factors in Depression* (145-170)

15. Zakzanis, K.K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 11(3):111-119

16. Buist-Bouwman, M.A., Ormel, J., De Graaf, R., De Jonge, P., Van Sonderen, E., Alonso, J., Volleberg, W.A.M. (2008) Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118 (6):451-458

17. Conradi, H.J., Ormel J., & De Jonge, P., (2011) Presence of individual symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3 year prospective study. *Psychological Medicine*, 41(6):1165-1174.

18. Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S., & Davis-Conway, S. (2006) Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 145 (1): 39-48

19. 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.

20. 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.
21. Dilbaz N, Çavuş SY. Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2010;20 (SUPPL. 1).
22. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 1:10-17.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Bruce Luber, Sarah H. Lisanby, Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2014, 3:961-70
36. Martin L. Myczkowski, Adriano Fernandes, Marina Moreno, Leandro Valiengo, Beny Lafer, Ricardo A. Moreno, Frank Padberg, Wagner Gattaz, Andre R. Brunoni Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial *Journal of Affective Disorders* 2018
37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. baskı. 2013.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2017 © 2017 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2017.
46. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sikliği Çalışması.; 2013.
47. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık. Ankara; 2003. 5–11 p.
48. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*. 2006;367(9505):153–67.
49. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379(9820):1045–55
50. Yuluğ B, Ozan E, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(1):123.E5-6.
51. Haddad SK, Reiss D, Spotts EL, Ganiban J, Lichtenstein P, Neiderhiser JM. Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *J Am Psychoanal Assoc*. 2008;56(2):515–50.
52. Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. A review of DNA methylation in depression. *J Clin Neurosci*. 2017;43:39–46.

53. Marcus SM, Kerber KB, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg A, Balasubramani GK, et al. Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Compr Psychiatry*. 2008;49(3):238–46.
54. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 261–297 p.
55. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. “Major Depresif Bozukluk” Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *J Contemp Med*. 2016;6(1):51–66.
56. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(1):51–71.
57. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Bilnet Matbaacılık. Ankara; 2016. 13–38 p
58. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(1):5–12.
59. Thase ME. Mood disorders: Neurobiology. Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009. 1664–74 p.
60. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam Derg*. 2004;17(1):27–33.
61. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Rotatıp Kitapevi; 2013.
62. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):47–53.
63. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):70–5.
64. Rajkowska G. Anatomic Pathology. Mood Disorders Text Book. Stein DJ, Kuffer DJ, Schatzberg AF, editor. American Psychiatric Publishing. Washington; 2006. 179–95 p.
65. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(1):1–16. 82.

66. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):675–82.
67. Özpoyraz N. Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klin Psikiyatr*. 2002;4:68–72.
68. Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):84– 92.
69. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10):2331–71.
70. Elliott R, Zahn R, Deakin JFW, Anderson IM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):153–82.
71. Monkul ES, Silva LAP, Narayana S, Peluso MAM, Zamarripa F, Nery FG, et al. Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15)O-H(2)O PET study. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(2):272–9
72. Freud S. Mourning and melancholia. *Standard E*. 1915. 237–258 p.
73. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. 1st ed. Halsted(Wiley). New York; 1980. 68–70 p.
74. Dykman BM. Integrating cognitive and motivational factors in depression: initial tests of a goal-orientation approach. *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(1):139–58.
75. Rusk N, Rothbaum F. From Stress to Learning: Attachment Theory Meets Goal Orientation Theory. *Rev Gen Psychol*. 2010;14(1):31–43.
76. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011;42:154– 62.
77. Abramson LY, Seligman MEP, Teasdale JD. Learned Helplessness in Humans: Critique and Reformulation. *J Abnorm Psychol*. 1978;87(1):49–74.
78. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. The Guilford Press. New York; 1987.

79. Seligman ME, Abramson LY, Semmel A, Von Baeyer C. Depressive attributional style. *J Abnorm Psychol.* 1979;88(3):242–7.
80. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, Arana AB, George MS, Scott T. Bilateral EpiduralPrefrontal Cortical Stimulation for TreatmentResistant Depression. 2011;67(December 2008):101-109.
81. Fava, M., McCall, W. V., Krystal, A., Wessel, T., Rubens, R., Caron, J.,... Roth, T. (2006). Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with majör depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 59(11): 1052-1060.
82. Trivedi, M. H. & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression:Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 152-154:19-27
83. Baune, B. T., Fuhr, M., Air, T., & Hering, C. (2014) Neuropsychological functioning in adolescents and young adults with major depressive disorder: A review. *Psychiatry Research*, 218(3):261-271
84. Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode majör depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2):113-124
85. Hammar, A. & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression: A summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(September): 26.
86. McClintock, S. M., Husain M.M., Greer, T. L., & Cullum, C.M. (2010) Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1):9-34
87. Lin, K., Xu, G., Lu, W., Ouyang, H., Dang, Y., Lorenzo-Seva, U., Lee, T. M. C. (2014). Neuropsychological performance in melancholic, atypical and undifferentiated major depression during depressed and remitted States: A prospective longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 168(2):184-191.
88. Goeldner, C., Ballard, T.M., Knoflach, F., Wichmann, J., Gatti, S., & Umbricht, D. (2013). Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology*, 64 (January): 337-346.
89. Purcell, R., Maruff, R, Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27(6):1277-1285.

90. D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C.R.Soc.Biol* 1986;3:450-57
91. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
92. 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.
93. Chokroverty S, Hening W, Wright D, et al. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr.* 1995;97(1):36-42.
94. Manuscript A. Stimulation : Simulation Comparison of 50 Coil Designs. *Brain Stimul Brain Stimul.* 2013;6(1):1-13.
95. Wagner T, Valero-cabre A, Pascual-leone A. *Noninvasive Human Brain Stimulation.* 2007.
96. Ruohonen J. *Background Physics for Magnetic Stimulation* Jarmo Ruohonen. Vol 56. Elsevier B.V.; 2003
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(7):559-567.
101. 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
102. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. 1997;74:113-122
103. Inghillerj M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent Period Evoked By Transcranial Stimulation of. *J Physiol.* 1993;466:521-534.

104. 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.
105. Day BL, Thompson PD, Wroe S, Asselman P, Marsden CD, Unit B. Corticocortical inhibition. 1993;501-519.
106. 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.
107. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(8):1717-1729.
108. 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.
109. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology.* 1998;51(5):1320-1324.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol.* 2009;219(1):2-13.

115. 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.
116. Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin2A receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*. 2011;4(2):104-111.
117. 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.
118. 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.
119. Keck ME. Long-Term Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cholecystinin mRNA , but not Neuropeptide Tyrosine mRNA in Specific Areas of Rat Brain. 1999;(00).
120. 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.
121. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):73-83.
122. 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.
123. 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.
124. 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.

125. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol.* 2004;72(5):341-372.
126. Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 1994;36(6):381-388.
127. 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.
128. Martin JLR, Barbanj 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
129. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):305-315.
130. 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
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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
135. 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.

136. 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.
137. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord.* 2013;151(1):365-368.
138. 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.
139. 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.
140. Kemal Akpınar, Tedaviye Dirençli Depresyonda Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Etkinliği Denizli, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019, 63.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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).

146. Doksat MK, Aslan S. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symp.* 2006;44(2):92-99
147. Oberman, Lindsay; Pascual-Leone A. Safety of Theta burst stimulation: A systematic review of the literature. 2011;28(1):67-74.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Bruce Luber, Sarah H. Lisanby, Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2014, 3:961-70
153. Martin L. Myczkowski, Adriano Fernandes, Marina Moreno, Leandro Valiengo, Beny Lafer, Ricardo A. Moreno, Frank Padberg, Wagner Gattaz, Andre R. Brunoni Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial *Journal of Affective Disorders* 2018
154. 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.
155. 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. 74

156. 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.
157. 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
158. Rating A. Scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960:56-62.
159. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(8):742-747.
160. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3 P Dergisi.* 1996; 4: 251- 9.
161. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389.
162. 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.
163. 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.
164. Karakaş S. BILNOT Bataryası El Kitabı, Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Dizayn Ofset.Ankara; 2004.
165. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods.* 2014;222:250–9.
166. Fox CJ, Mueller ST, Gray HM, Raber J, Piper BJ. Evaluation of a Short-Form of the Berg Card Sorting Test. *PLoS One.* 2013;8(5).
167. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klin Psikiyatr.* 1992;2:75–88.

168. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643–62.
169. Glaser WR, Glaser MO. Context effects in stroop-like word and picture processing. *J Exp Psychol Gen.* 1989;118(1):13–42.
170. Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study. University of Victoria, British Columbia.; 1981.
171. MacLeod CM. Half a century of reseach on the stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull.* 1991;109(2):163–203.
172. Reitan, M. (1955). Investigation of the validity of Halstead's measures of biological intelligence. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 73, 28–35.
173. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.
174. Crowe, S.F., The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1998 Aug; 54(5):585-91.
175. Lezak, M.D, *Neuropsychological assessment* (3rd ed.), Oxford University Press, New York, 1995
176. Schear, J.M., Sato, S.D. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance *Arch Clin Neuropsychol* 1989;4(1):25-32.
177. Karakaş S, Eski R, Başar E (1996) Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul Ufuk Matbaası, s. 43-70.
178. Öktem Ö (1992) Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 29:196-206.
179. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk* Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *J Contemp Med.* 2016;6(1).

180. Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve Kültürel Pencereden BakıŒ. *Klin Psikiyatr.* 2007;10 (Ek 6):11-20.
181. Ünal Süheyla ÖE. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2000;1(April):41-48.
182. Zeren F, Savrul BK. Kadınların İşgücüne Katılım Oranı , Ekonomik Büyüme, İşsizlik Oranı ve Kentleşme Oranı Arasındaki Saklı Koentegrasyon İlişkisinin Araştırılması. 2017:87-103.
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. 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.
187. O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., 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.
188. Fitzgerald PB, Benitez J, Sci B, et al. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression Paul. 2005;(January):1-7.
189. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(5):477-89; quiz 489.

190. 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.
191. 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 shamcontrolled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:291-303.
192. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of nonpharmacological and pharmacological trials in major depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009;4(3).
193. Mommaerts JL, Devroey D. The placebo effect: how the subconscious fits in. *Perspect Biol Med.* 2012;55(1):43-58.
194. 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.
195. 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.
196. Amassian V, Deletis V. Relationships between animal and human corticospinal responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51:79-92.
197. 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
198. 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.
199. Fossatia P, Amarb G, Raoux N, Ergisc AM. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research.* 1999;89: 171-187.

200. Egeland J, Rund BR, Sundet K, Landro NI, Asbjornsen A, Lund A, et al. Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance, *Acta Psychiatr. Scand.* 2003; 108: 276–284.
201. Hill SK, Keshavan MS, Thaseand ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic naive first episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 996–1003. 70
202. Mahurin RK, Velligan DI, Hazleton B, Davis JM, Eckertand S, Miller AL. Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression, *Clin Neuropsychol.* 2006; 20: 271–288.
203. Oral E, Canpolat S, Yildirim S, Gulec M, Aliyev E, Aydin N. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Brain Res Bull.* 2012;88(5):454–9.
204. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):281– 92.
205. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord.* 2005;89(1–3):125–35.
206. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;201(2):239–43.
207. Maalouf FT, Brent D, Clark L, Tavitian L, McHugh RM, Sahakian BJ, et al. Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: State vs. trait illness markers. *J Affect Disord.* 2011;133(3):625–32.
208. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, Legall D, Meulemans T. Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol.* 2010;68(6):855–64.
209. Pedro L, Delgador MD, Francisco A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı 2007;101-16.

210. Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 123-130
211. İbrahim Şendur, Major Depresyon Bozukluğu Olan Hastalarda 1h-Mrs Yöntemi İle Prefrontal Korteks Nörokimyasal Metabolit Düzeyleri, Denizli, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, 55.
212. Hwang JH, Kim SH, Park CS, Bang SA, Kim SE. Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men. *Brain Res.* 2010 May 6; 1329():152-8.
213. Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol.* 2014 Jun; 27(2):77-87.
214. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res.* 2006 Feb; 169(2):279-82.
215. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, Clerinx P, D'haenen H. The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes. *Brain Res.* 2007 Mar 16; 1137(1):111-6.
216. Antczak J, Kowalska K, Klimkowicz-Mrowiec A, Wach B, Kasprzyk K, Banach M, Rzeźnicka-Brzegowy K, Kubica J, Słowik A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14():749-755.
217. Biringer E, Rongve A, Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Current Psychiatry Reviews.* 2009;5(3):164-74
218. Airaksinen, E., Wahlin, A., Forsell, Y., & Larsson, M. (2007) Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: Evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(6):458-465
219. Simons, J.C.P., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Jolles, J., & Kraggendam, L. (2009) Cognition as predictor of current and follow up

depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(1):45-52

220. Vinberg, M., Miskowiak, K.W., & Vedel Kessing, L. (2013) Impairment of executive functions and attention predicts onset of affective disorder in healthy high risk twins. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(8):747-753
221. Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemingsson, T., Lundberg, I., & Lewis, G. (2004) A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61(4):354-360

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(ilâç dozları, kullanım süresi):

EK 2:HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hal (keder, ümitsizlik, değersizlik, 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
Kardivoivasküler: 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. Anlaşılamadı.
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-ASBERG 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 yansısın veya yansımasın, 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 kısalımış 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 güçlüklerle 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 siktir 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 6: PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

"Tedaviye Dirençli Depresyonda Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Bilişsel İşlevler Üzerine 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 toplumdaki 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 birinin yaşam 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. Transkranyal 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 bilişsel işlevler üzerine etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, Major depresyon bozukluğu hastalarında TMS tedavisi sonrası hastalık belirtilerinin ve eşlik eden bilişsel bozulmaların 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 50 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 50 gönüllüyle yürütülmesi planlanmıştır. Her bir katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alınacaktır. Çalışmaya 18-50 yaş arası, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen kişiler dâhil edilecektir. Hastalar; sırasını öğrenmeden, 4 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 1 defa TMS alacaktır. Tedavinin başlangıcında ve sonunda (4.hafta) hastalar ile klinik görüşme yapılarak, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Montgomery–Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Wisconsin Kart Eşleştirme Testi, Stroop Teesti, İz Sürme Testi, WAIS Sayı Dizileri Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulanacaktır.

- Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Çalışmamızda Major depresyon bozukluğu tanısı olan hastalarda TMS tedavisinin bilişsel işlevler üzerine 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 : Tahir YILDIZ

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 02582964569

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof.Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu 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: