



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DEPRESYONDA TMU ÖNCESİ VE SONRASI FARKLILIKLARIN
ANALİZİ

Rahime TUNCEL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2021

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DEPRESYONDA TMU ÖNCESİ VE SONRASI FARKLILIKLARIN
ANALİZİ**

Rahime TUNCEL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2021

ÖZET

DEPRESYONDA TMU ÖNCESİ VE SONRASI FARKLILIKLARIN ANALİZİ

Tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarım (tTMU), beyindeki sinir hücrelerini uyarmak için manyetik alanları kullanan bir tedavi yöntemidir ve majör depresif bozukluğun (MDD) klinik belirtilerindeki anlamlı gelişmelerle bağlantılıdır. tTMU tedavisinin beyindeki etkisi Kordans, Elektroensefalografi (EEG) spektrumlarının mutlak ve rölatif gücünden bilgi alan, nicel bir Kantitatif elektreensefalografi (QEEG) yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma tTMU öncesi ve sonrasında beyindeki fonksiyonel değişiklikleri analiz etmek için, 55 MDD denek için 2 yavaş bantla (delta-teta), 6 frontal elektrottan (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, ve F8) QEEG verisi toplandı. Beyindeki değişimleri incelemek için, tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) kullanılarak Kordans skorları belirlendi. Yüksek frekans tTMU, tedaviye yanıt vermeyenler için hem delta hem tetadan sol frontal ve sağ prefrontal bölgede Kordans düşüşü ile ilişkilidir; cevap verenler için ise F8 hariç tüm sağ ve sol frontal elektrotların artışıyla ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Beyin fonksiyonel değişikliklerinin analizi, Majör depresif bozukluk, QEEG kordansı, Tekrarlanan ölçüm varyans analizi, Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon,

ABSTRACT

ANALYSIS OF DIFFERENCES BEFORE AND AFTER TMS IN DEPRESSION

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a treatment procedure that uses magnetic fields to stimulate nerve cells in the brain, and is associated with significant improvements in clinical symptoms of major depressive disorder (MDD). The effect of rTMS treatment on the brain can be evaluated by cordance, a quantitative electroencephalography (QEEG) method that extracts information from absolute and relative power of EEG spectra.

In this study, to analyze brain functional changes, preand post-rTMS, QEEG data were collected from 6 frontal electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, and F8) in 2 slow bands (delta and theta) for 55 MDD subjects. To examine brain changes, cordance scores were determined, using repeated-measures analysis of variance (ANOVA). High-frequency rTMS was associated with cordance decrease in left frontal and right prefrontal regions in both delta and theta for nonresponders; it was associated with cordance increase in all right and left frontal electrodes, except F8, for responders.

Keywords: Analysis of brain functional changes, Major depressive disorder, QEEG cordance, Repeated-measures analysis of variance, Repetitive transcranial magnetic stimulation

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez hazırlığı boyunca tarafıma gösterdikleri destek için öncelikle tez danışmanım Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL'e çok teşekkür ederim.

Eğitimimiz süresince teorik ve pratik öğrenimimiz için emek harcayan hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

NP İstanbul Hastanesi'nin EEG verilerinin sağlanmasındaki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Her koşulda arkamda olan ve bu aşamaya gelmemde hem maddi hem manevi desteğini esirgemeyen aileme, varlığıyla varlığımı anlamlandıran küçük kızım Zeynep Vera'ya, çok teşekkür ederim.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan retildeğini ve şkdar niversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

04.02.2021

Rahime TUNCEL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Risk Faktörleri	4
2.1.4.1. Yaş	4
2.1.4.2. Cinsiyet	5
2.1.4.3. Çalışma Durumu	5
2.1.4.4. Sosyoekonomik Düzey	6
2.1.4.5. Eğitim.....	6
2.1.4.6. Medeni Durum	6
2.1.4.7. Sigara	7
2.1.4.8. Bedensel Hastalık	7
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	7
2.1.6. Tarama Yöntemleri	8
2.2. TMU.....	10
2.2.1. TMU tanımı	10
2.2.2. TMU tarihçesi	11
2.2.3. TMU ile İlgili temel bilgiler	11

2.2.4. TMU kullanım alanları ve güvenliği	15
2.2.5. Depresyonda Prefrontal Korteks ve tTMU	16
2.2.6. Depresyonda tTMU Kullanımı ve Etki Mekanizması	19
2.2.7. Depresyonda tTMU Klinik Uygulamaları	22
2.2.8. Depresyonda tTMU Protokolleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
KAYNAKLAR	33
EKLER	41
Ek1 Özgeçmiş	41



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSM-V Kriterleri.....	8
---------------------------------------	---



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : TMU' nun çalışma prensipleri (70)	12
Şekil 2 : Sekiz şekilli ve yuvarlak koil çeşitleri (72,73).....	13
Şekil 3 : Koillerin etki alanları (73).....	13
Şekil 4 : Motor eşiğin belirlenmesi (72).....	14
Şekil 5 : Klinik uygulamalarda kullanılan TMU cihazı (64).....	15
Şekil 6 : Sosyal emasyon ile ilgili bağlantılar	17
Şekil 7 : Dorsolateral Prefrontal Korteks	18
Şekil 8 : Depresyon fizyopatolojisinde rol oynayan alanların projeksiyonu.....	19
Şekil 9 : tTMU tedavisi	20
Şekil 10: tTMU mekanizması.....	21
Şekil 11: Önce uyarım yapılan tarafta, sonra sinaptik bağlantı olan kortikal ve sub kortikal alanlarda aktivasyon artışı	21
Şekil 12: tTMU' nun nöroplastisite üzerine etkisi	22
Şekil 13: Limbik Sistem	24
Şekil 14: tTMU etki alanları.....	24
Şekil 15: İşlem süresinin elektrotlar için delta frekans bandındaki kordans değerleri üzerindeki etkisi	24
Şekil 16: İşlem süresinin elektrotlar için teta frekans bandındaki kordans değerleri üzerindeki etkisi	24

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5HT-T	: Serotonin Taşıyıcısı
ALS	: Amniyotik Lateral Skleroz
AMY	: Amigdala
AMPA	: <i>Alfa Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol Propiyonik Asit</i>
ASK	: Anterior Singulat Korteks
APA	: American Psychiatric Association
APB	: Musculus Abductor Pollicis Brevis
BBSK	: Birinci Basamak Sağlık Kuruluşları
BDNF	: Beyin Kökenli Nörolojik Faktörler
BDÖ	: Back Depresyon Ölçeği
CRH	: Kortikotropin Releasing Hormon
DBS	: Derin Beyin Stimülasyonu
DSM 5	: "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health 5"
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvulzif Terapi
EMG	: Elektromiyografi
FDI	: First dorsal interosseous
fMRI	: İşlevsel Beyin Görüntüleme
GluR1	: İyonotropik Glutamat Reseptörü
HAMD-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Örneği
HF	: Yüksek Frekans
LTD	: long-term potentiation
LTP	: long-term depression
MADRS	: Montgomery Asperg Depresyon Derecelendirme
ME	: Motor Eşik
MD	: Majör Depresyon
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MNT	: Manyetik Nöbet Terapisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple skleroz

MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
tDCS	: Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu
TMS	: Transmanyetik Stimülasyon
tTMU	: Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
vmPFK	: Ventomedial Prefrontal Korteks
VS	: Ventral Striatum
VSS	: Vagus Sinir Stimülasyonu
USPSTF	: <i>U.S. Preventive Services Task Force/Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Görev Gücü</i>
FDA	: <i>U.S. Food and Drug Administration</i>

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Depresyon, hem toplumda, hem de birinci basamak sağlık kuruluşlarına (BBSK) başvuranlar arasında oldukça yaygın olarak karşılaşılan sorunlardan biridir (Toft et al, 2005, 75-84). Birinci basamakta depresyonun tanı ve tedavisinin önemi gittikçe artmaktadır. Çünkü depresyonun, yaygın olmasına rağmen fark edilmemesi, tedavisi ve takibinde bazı sorunlar yaşanması; ailevi, sosyal ve işgücü yönünden ciddi kayıplara yol açmakta ve hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bozulmalara neden olmaktadır (Ocaktan, Özdemir Ve Akdur, 2004:63-73).

Dünya üzerinde depresyon birinci basamakta en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan birisidir. Kadınların %20'sinde, erkeklerin %10'unda yaşamlarının bir döneminde depresyon görülür. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre yaşam boyu prevalans %4,9 ile %17,1 arası değişmektedir (Kessler et al, 2003: 3095). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1990 yılında unipolar majör depresyonun dünyada en sık izlenen beşinci önemli sağlık sorunu olduğunu bildirirken, 2020 yılında iskemik kalp hastalıklarından sonra en önemli ikinci sağlık sorunu olacağını tahmin etmektedir (Michaud, Murray and, Bloom, 2001: 535).

Günümüzde özellikle de gelecekte görülme sıklığı ve iş gücü kaybı açısından toplum ruh sağlığına getireceği olumsuz etkileri göz önüne alındığında sağaltımda yeni ve daha etkin tedavi yaklaşımları arayışları ortaya çıkmaktadır. Bu tedavilerden farmakolojik olmayanlar arasında en önemlilerinden biri de Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım (tTMU) tedavisidir. MDB tanısı almış hastalarda 2. basamak tedavi kılavuzlarında tTMU kullanımını 2008 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Cemiyeti (U.S. Food And Drug Administration, FDA) onayı almış (Horvath et al, 2010: 2345), etkinliği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Fawcett et al, 1987: 35-40).

tTMU elektrik akımının geçtiği bir bobin vasıtasıyla ortaya çıkardığı manyetik alanın sinir hücrelerinde küçük geçici bir elektrik alan ortaya çıkarmasıdır. Birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta güvenle kullanılmaktadır. Yan etki profili oldukça düşüktür. Bunlar arasında en sık baş ağrısı, işitme sorunları, konvülsif nöbet sayılabilir (Negoiias et al, 2014: 444).

MDB tanısı almış hastalarda koku ve tat duyularında sağlıklı gönüllülere kıyasla bozulmalar dikkati çekmektedir. Stres hormonlarındaki artışın nörogenesiste azalmaya ve nörotransmitter değişikliklerine neden olduğu, bunun sonucunda beynin koku ve tat ile ilgili alanlarında defisit meydana geldiği düşünülmektedir (Thomas, 2014: 44; Sadock, 2007: 1559).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı depresyonda TMU öncesi ve sonrası farklılıkların analiz edilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Tanım

Depresyon; çökme, kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamları olan duygusal bir yaşantıdır. Elem ve keder duygularını barındırır. Kelime kökenini ise, Latince'de bulunan “depressus” kelimesinden yani “alçakta olmak, bastırmaktan” alır. Depresyon terimi 16. yüzyıldan bu yana kullanılmaktadır, fakat 19.yüzyılda modern anlamda sınıflandırılmaya çalışılmıştır.

Günümüzde ise klinik görünümün, belirtilerin seyrinin, sayısının, tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan; sıkıntı, keder içeren duygusal tepkilerden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz etkileyen, hatta onun yaşamsal işlevlerini bozan, belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur (Işık E, Işık U, Işık T 2013; Çelik Ve Hocaoglu, 2016: 51)

2.1.2. Tarihçe

Depresyon antik dönemden beridir bilinmekte olan bir ruhsal bozukluk olup tıp literatüründe M.Ö. 400'lü yıllarda depresyon ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat bu tabloyu kara safra fazlalığı ile açıklayarak “melankoli” olarak isimlendirmiştir (Eker, 2014).

19. yüzyılda Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları günümüzdeki şekline formüle edilmiştir. Yine 19. yüzyılda Delasiave tarafından depresyon terimi hastalık tanımlamada ilk kez kullanılmıştır (Eker, 2014).

1854 yılında J.Pierre Falret “folie circulaire” terimini kullanarak depresyon ve maninin birbiriyle ilişkili rahatsızlıklar olduğunu ifade etmiştir. Kraepelin de mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu ifade ederek hastalığı “manik depresif psikoz” olarak adlandırmıştır. Leonhard ve arkadaşları 1962'de depresyonunun tekrarlayan biçimlerini “monopolar depresyon” ve “bipolar depresyon” şeklinde ikiye ayırmışlardır (Klerman, 1980).

2.1.3. Epidemiyoloji

Depresyon yaygın bir ruhsal hastalıktır. Dünyada tüm yaş gruplarında yaklaşık 350 milyon insan depresyon hastasıdır. 2013 yılında dünyada 615 milyon depresyon ve anksiyete hastası olduğu bildirilmiştir. Düşük ve orta gelir düzeyinde yaşayan insanların %80'i yaşamlarının bir döneminde mental bir hastalıkla karşılaşmışlardır. Her yıl Avrupa bölgesinde 15 kişiden biri major depresyon (MD) olmaktadır, ayrıca 15 kişiden 4'ünde anksiyete ve depresyon görülmektedir. Avrupa bölgesinde hastalık yükü olarak, kardiyovasküler hastalıklar %26,6 ve kanserler %15,4 oranında iken, nöropsikiyatrik hastalıklar %15,2 ile üçüncü sırada yer almaktadır (Chisholm, 2016: 415; Mnookin, 2016).

Dünyada major depresif bozukluğun (MDB) yaşam boyu yaygınlık oranları %1,5 ile %19,6 arasında bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu oranlar %8 ile %20 arasında değişmektedir. Epidemiological Catchment Area çalışmasında depresyonun yıllık sıklığı %1,59 (kadınlarda %1,89; erkeklerde %1,1) olarak saptanmıştır (Yalvaç, 2012: 7-13; Rihmer And Angst, 2007: 1575).

Ülkemizde toplum bazında yapılmış olan ilk çalışma 'Türkiye Ruh Sağlığı Profili' araştırmasıdır ve bu çalışmada depresyon ve anksiyete bozukluklarının en yaygın görülen ruhsal bozukluk olduğu ve depresif nöbet sıklığının %4 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada majör depresyon yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 olarak bulunmuştur (Erol, 1998). Yakın zamanda İzmir'de yapılan bir çalışmada MDB yaygınlığı %8,9 olarak saptanmıştır (Topuzoğlu vd., 2015:78). Farklı çalışmalarda farklı yaygınlık oranları tespit edilse de depresyonun en yaygın görülen ruhsal bozukluk olduğu görüşü, çoğu çalışmanın ortak sonucudur (Kaya B, Kaya M. 2007: 13).

2.1.4. Risk Faktörleri

2.1.4.1. Yaş

Major depresyon her yaşta görülebilen bir bozukluk olmasına rağmen başlangıç yaşı yirmili yaşlar olarak belirtilmektedir. Çocukluk döneminde ortalama %2-5, ergenlerde %6-15, erişkin toplumda ise ortalama %10 oranında görülmektedir (10). Yaş ilerledikçe depresyon oranı yükselmektedir. Erişkinlerde depresyon en sık 40-59 yaş

arasında görülmektedir. Yaşlılık çağı depresyonunun yaygınlığı ile ilgili bulgular çeşitli yaşlı populasyonlarında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Yaşlılarda depresyon yaygınlığı; alınan grubun özelliği, yapılan çalışmanın amacı ve kullanılan çalışma yöntemine göre %1 ile 60 arasında değişmektedir (Kavakçı 2011: 258). Yapılan bir çalışmada ise depresif belirtilerin sayısının yaşla birlikte arttığı ve kadınlar arasında erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sosyodemografik özellikler, sağlık koşulları ve ekonomik zorlanmalar dahil edildiğinde, depresif belirtiler ve yaş arasındaki ilişkinin erkekler için kaybolduğu ve hatta kadınlar için tersine döndüğü görülmüş. Bu nedenle, yaş ve zihinsel sağlık arasındaki ilişkiye yaşlı insanların sağlığı ve yaşam koşullarının aracılık ettiği; tek başına yaşı açıklayıcı gücü olmadığı saptanmıştır (Buber And Engelhardt, 2011:77).

2.1.4.2. Cinsiyet

Yapılan çalışmaların ortak sonuçlarından birisi de, depresyonun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğüdür. Oranlar ülkeden ülkeye veya çalışmalara göre değişse de kadın cinsiyette daha sık görüldüğü gerçeği değişmemektedir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda MDB riski erkeklerin 1,5-3 katı olarak saptanmıştır (Kayahan vd, 2003: 2008).

Kadınların depresyondan daha fazla etkilenmelerinin nedenleri arasında; sosyal konumlarındaki güçsüzlük, özel yaşamlarındaki sorunlar, iş yükü ve eşitsizlikler sayılabilir (Yıldırım Ve Tan, 2017:15-20). Her beş kadından biri hayatlarının bir döneminde depresyonla baş başa kalmaktadır. Depresyon; gebelik, doğum, lohusalık gibi doğurganlık süreçlerini içine alan 18-44 yaş arası kadınlarda maluliyetin önde gelen nedenlerinden biridir (Heslin vd, 2016: 233).

2.1.4.3. Çalışma Durumu

Depresyonun sık görüldüğü bir başka durum da işsizliktir (Heslin vd, 2016: 233). İşsizlik sürecinde karşılaşılan sosyal, ekonomik, fizyolojik ve psikolojik durumlar işsizlerin güç koşullar içinde yaşamını sürdürdüklerini göstermiştir. İşsizlerin önemli bir çoğunluğu; işsizlik sürecinde ailesinin, çevresinin tutumlarının olumsuzlaştığını, toplum baskısını duyumsadığını, aile huzurunun bozulduğunu belirtmişlerdir. Yine işsizlik sürecinde ailesine karşı tutumlarının olumsuzlaştığını ifade edenler önemli düzeyde

bulunmuştur. İşsizlik ve sağlık arasındaki ilişki erkeklerde daha belirgindir (Yüksel, 2003: 21).

2.1.4.4. Sosyoekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik düzeyin depresyon riskini arttırdığı düşünülmektedir (Bostancı, 2005: 96). Sosyoekonomik yoksunluğun depresif belirti yaygınlığını ve kalıcılığını arttırdığına ilişkin bulgular vardır (Ostler, 2001: 12).

Ülkemizde depresyon en yüksek oranda düşük gelir düzeyindekilerde bulunmuştur. 2007’de yapılan 7 senelik longitudinal toplum çalışmasında, düşük sosyoekonomik düzey ile depresyon prevalansı arasında bir ilişki olduğu ve depresyonun, epizodun başlamasından çok uzun sürmesine etki ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, maddi sorunlar, yoksulluk gibi zorlukların depresif belirtilerin ortaya çıkış riskini ve sıklıkla MD’nin ortaya çıkış riskini arttırdığı sonucu elde edilmiştir (Lorant et al, 2007:293).

2.1.4.5. Eğitim

Gerek ülkemizde gerekse dünyada yapılmış çalışmaların büyük bir kısmında eğitim düzeyinin düşük olması ruhsal bozukluklar için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Dönmez, Dedeoğlu Ve Özcan, 2000:198, 32). Sağduyu ve arkadaşlarının (Lorant et al, 2003:98; Sağduyu vd. 2003: 3) “Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Depresyon” çalışmalarında eğitim düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara göre daha fazla oranda depresyon görüldüğü bildirilmiştir.

2.1.4.6. Medeni Durum

Medeni durum ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki pek çok çalışmaya konu olmuştur. Çalışmalar majör depresyon riskinin bekârlarda, dul ve boşanmış olanlarda, ayrı yaşayanlarda evlilerden daha yüksek olduğunu göstermektedir (Kaplan Ve Sadock, 2004; Joska and Stein 2008: 457; McIntosh, Sussmann and Goodwin, 2010: 457). Erol ve ark. çalışmalarında, medeni durumun ruhsal bozukluk sıklığını etkilediğini saptamışlardır. Genelde depresif bozukluğun, hiç evlenmemiş, boşanmış veya ayrı yaşayan bireylerde sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (Kaplan Ve Sadock, 2004).

2.1.4.7. Sigara

Neden olduğu ciddi fiziksel sorunlarla birlikte sigara bağımlılığının, ruhsal rahatsızlıklarla da yakından ilişkili olduğu, özellikle de depresyon ve anksiyetenin sigarayı bırakmaya çalışanlarda başarısızlığa neden olduğu belirtilmektedir (Feldner, Babson and Zvolensky, 2007:14). Yapılan çalışmalarda majör depresyon oranının, sigara bağımlılarında topluma göre arttığı, major depresyon yaşayan bireylerin de %44,7 oranında sigara bağımlısı olduğu ve sigara bırakmada başarısız olan bireylerin yoğun olarak depresyon yaşadığı ifade edilmektedir (Mykletun et al, 2008:77).

2.1.4.8. Bedensel Hastalık

Kronik hastalığı olan bireylerde fonksiyonel bozulma ve genel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve psikolojik problemlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Tıbbi hastalıklar ve özellikle yaşlılarda yeti yitimleri depresyon için risk faktörüdür. Depresyon; özellikle hipotiroidi, kalp hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, kanser ve diyabet gibi kronik medikal hastalığı olan bireylerde daha sık görülür (CADTH, 2015). Bedensel hastalık doğrudan yada dolaylı olarak beynin düzenleyici, bütünleyici işlevinin bozulmasına yol açabilir. Depresyon da, immün sistemi etkileyerek tıbbi hastalığın seyrini değiştirebilir (Oğuzhanoğlu, 2001: 116).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada fiziksel hastalığı olan ve psikiyatrik yardım için yönlendirilen hastaların %40,3'ünde depresif bozukluk saptanmıştır (Aslan vd. 2003:31). DSÖ verilerine göre, depresyon tek başına bile uzun süre işlevselliği bozan hastalıklar arasında 4. sırada yer almaktadır. Eşlik eden depresyon bedensel hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle bedensel hastalığın kişinin hayatında oluşturduğu değişiklikler ve bunların kişi için anlamının ele alınması önem taşır (Sertöz, 2012: 27).

2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Depresyon tanısı klinik görüşme sırasında DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterleri kullanılarak konur (Mitchell et al, 132). DSM-5 kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: DSM-V kriterleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, aşağıdaki semptomlardan en az beşinin ya da daha fazlasının bulunması; semptomlardan en az birinin depresif ruh hali veya ilgi kaybı olması 1. Depresif ruh hali-üzüntü, çökkünlük, boşluk, çaresizlik hissi; neredeyse her gün 2. İlgi ve zevk kaybı; neredeyse her gün 3. İştah kaybı ya da kilo değişikliği; neredeyse her gün 4. Psikomotor gerileme veya ajitasyon; neredeyse her gün 5. Yorgunluk, enerji kaybı; neredeyse her gün 6. Dikkati toplayamama; neredeyse her gün 7. Değersizlik veya suçluluk düşünceleri; neredeyse her gün 8. Tekrarlayan ölüm veya intihar düşünceleri; neredeyse her gün 9. Uykusuzluk veya aşırı uyuma; neredeyse her gün B. İşlev kaybı vardır. C. Semptomlar madde kullanımına veya genel tıbbi duruma bağlı değildir. D. Başka ruhsal hastalıkla açıklanamaz. E. Hiçbir zaman bir manik veya hipomanik nöbet yoktur. * Yas durumunun dışlanması kriteri DSM-5'te çıkarılmıştır
--

Birçok ruhsal hastalıkta depresif bulgular görmek mümkündür. Bu nedenle birinci basamak hekimleri depresif bulguların depresif bozukluk göstergesi mi yoksa başka tıbbi durumlarda görülen depresif bulgular mı olduğunun ayrımını yapmalıdır. Depresyon ayırıcı tanısında anksiyete, somatik bozukluklar, uyum bozuklukları, bipolar bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ayrımını yapmak gereklidir (Mevsim Ve Yılmaz, 2017:21).

2.1.6. Tarama Yöntemleri

Birinci basamakta depresyonun rutin olarak taranması konusunda farklı görüşler mevcuttur. U.S. Preventive Services Task Force/Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) tüm adolesanlar (12-18 yaş arası) ve erişkinlerin (> 18 yaş) tanı, tedavi ve takip için multidisipliner (psikiyatrist, psikolog, therapist vb.) bir hizmet sunumu sağlayan kurumlarda depresyon açısından taranması gerektiğini belirtmektedir (Siu, 2016:380). USPSTF, özellikle tarama yaparken hastalara DSM-V TR tanı kriterlerinde de vurgulanan iki kritik sorunun öneminin altını çizmiştir. Bunlar “Son iki haftadır kendini nedensiz yere mutsuz hissediyor musunuz?” ve “Eskiden yapmaktan zevk aldığınız ve ilgi duyduğunuz şeylere karşı son iki haftadır ilginizde azalma oldu mu?” sorularıdır. Bu iki sorudan birisine bile evet diyen bir bireye uygulanacak daha

uzun bir tanı ve /veya tarama testi, belirgin şekilde depresyon lehinde anlamlı sonuç vermektedir (Yalçın Ve Öztürk, 2016: 250).

Farklı yaş ve hastalar için değişik depresyon tarama ve tanı testleri mevcuttur (Öner, 1997: 13). Bu testlerin güvenilirlikleri yüksek iken (%80-90), duyarlılıkları daha ortalama düzeydedir (%70-80). Bu testler, hastanın kendi kendine uyguladığı veya bir hekim eşliğinde yüz yüze uygulananlar olarak ikiye ayrılırlar. Ülkemizde, hastanın kendi kendine uyguladıkları ölçekler arasında BDÖ ve Zung Depresyon Anketi sayılabilir (Kılınç Ve Torun, 2011:39).

Hekimin hastasına yüz yüze uyguladıkları arasında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği örnek gösterilebilir. Belirli yaş grupları için geliştirilmiş depresyon ölçekleri arasında ise Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği, Geriatrik Depresyon Ölçeği bulunmaktadır. Calgary şizofrenide depresyon ölçeği, Cornell demansta depresyon ölçeği ve Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği gibi belli tıbbi duruma sahip kişiler içinde geliştirilmiş ölçekler de mevcuttur (Yalçın Ve Öztürk, 2016: 250).

2.1.6. Depresyonun seyri ve tedavi yöntemleri

Major depresyon klinik seyir bakımından iyi ve kötü gidişli olmak üzere iki grupta ele alınır. İyi seyir hafif ve kısa süreli depresif ataklarla tanımlanmakta iken kötü seyir ağır ve uzun süreli depresif ataklar olarak tanımlanır. Sadock ve arkadaşları (Sadock et al, 2015:347) tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inin ilk 6 ay, %30-50'sinin ilk iki yıl, >%50-70'inin ise ilk beş yıl içerisinde yenilendiğini bildirmekle beraber tedaviden sonra atak sayısındaki artışa bağlı olarak yenileme oranının da arttığını ifade etmişlerdir.

Tedavi edilen hastalar ile tedavi edilmeyen hastaların ataklarının süresi farklılaşmakta olup bu süre tedavi edilenlerde yaklaşık 3 ay iken tedavi edilmeyenlerde 6-13 ay kadar olduğu bildirilmiştir (Segal, Pearson Ve Thase, 2003:97).

Depresyon tedavisi, tedavinin başlangıcından düzelmeye kadar süren akut dönem tedavisi, akut dönem tedavisini takiben düzelme ile devam eden sürdürüm tedavisi ve sürdürüm tedavisi ile iyileşme sağlandıktan sonra yapılan koruyucu tedavi olan idame tedavi şeklinde üç aşamadan oluşur (Bauer et al, 2013:334).

Psikoterapi, farmakolojik tedavi somatik tedavi etkinliği kanıtlanmış ve depresyonun tedavisinde kullanılan yöntemler olarak görölmektedir (Karamustafalıoğlu, 2018). Psikoterapinin depresyonda kullanımına bakıldığında bireysel olarak kullanılan bir yöntem olduğu gibi grup terapisi şeklinde de yapılmaktadır. Bilişsel, davranışçı bilişsel davranışçı, psikoanalitik ve psikodinamik terapi yöntemleri kullanılmaktadır (Mete, 2008: 3).

Depresyon tedavisinde farklı yöntemler kullanılsa da farmakoterapi en yaygın kullanılan yöntem olarak görölmektedir. Farmakoterapi MD etiyolojisinde etkili olduğu düşünölen nörobiyolojik sistemler üzerine etki eden ilaçları kapsamaktadır (Işık Ve Uzbay, 2009: 129). Ancak yapılan çalışmalarda farmakoterapiye yanıt veren hastalar olduğu gibi bu tedaviye yanıt vermeyen hastaların da olduğu bildirilmektedir (Rush, et al, 1841).

Elektrokonvülsif terapi (EKT), transkraniyel manyetik stimölasyonu (TMS), vagus sinir stimölasyonu (VSS), derin beyin stimölasyonu (DBS), manyetik nöbet terapisi (MNT), ve transkraniyal doğru akım stimölasyonu (tDCS) DB’ de somatik tedaviler arasında yer almaktadır (Nutt, 2010: 8). Bu tedavi yöntemleri bazı özel durumlarda ve farmakotedaviye dirençli hastalarda kullanılmaktadır. EKT dirençli hastalarda etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen kullanımı APA (American psychiatric Association) tarafından bazı özel koşullar var olduğuunda önerilmektedir. TMS kullanımına FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından en az bir farmakoterapiden yanıt alınamamış MD olguları gibi bir takım ön koşulların sağlanması dahilinde onay verilmişti (Connolly, et al, 2012: 567).

2.2. TMU

2.2.1. TMU tanımı

1985 yılında modern bilim dünyasına Barker ve arkadaşlarının kazandırdığı TMU serebral korteks üzerinde girişimsel olmadan çalışılmasına imkan tanıyan, saçlı deriye tutunan bir bobin aracılığıyla oluşturulan manyetik alan ile bobin altındaki beyin korteksinin uyarılması işlemidir (Pell, Roth and Zangen, 2011: 59). Bu uyarılma işlemi değişken aralıklarla ile bölünerek yapıldığı zaman “tekrarlı TMU” olarak adlandırılır (Barker, Jalinous and Freeston, 1985: 1106). Uyarılma esnasında bobin altında fokal bir depolarizasyon oluşturulmakta olup bu da sinaptik yol ile bağlantılı bölgelere

yayılmaktadır (Doksat Ve Aslan, 2006: 92;). Manyetik dalgalar kafa derisi ve beyin dokusuna zarar vermeden, elektrik direncine yol açmadan geçmektedir (Wagner, 2007: 527).

2.2.2. TMU tarihçesi

TMU'nun çağdaş uygulaması her ne kadar 1985'te Barker ve arkadaşları tarafından yapılmış olsa da çıkış noktası 1831'de Michael Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon prensibi keşfine dayanmaktadır (Chronicle, Pearson and Matthews, 2005: 37). Bu prensibe göre elektrik ve manyetik alan enerjisi birbirine dönüşebilir (Rotenberg et al, 2014: 3). Bu bilgi bilim insanlarının merkezi sinir sistemine manyetik alan uygulamasına yöneltmiştir (Ak, 2017).

İlk uygulayıcı hekim ve fizikçi Arsene d'Arsonval (1851-1950) olduğu bildirilmektedir (Zaman et al, 2008:147). D'Arsonval 1896'da kafanın içine manyetik bir bobin yerleştirildiğinde vertigo, fosfenler ve senkop oluştuğunu bildirmiştir (Pascual and Wagner, 2007:527). Berthold Beer ve Adrian Pollacsek' in 1902' deki çalışmalarında kafatası üzerine yerleştirilen elektromanyetik bir bobin ile depresyon ve nevrozları iyileştirdikleri öne sürülmüştür (Gorelick et al, 2014:79).

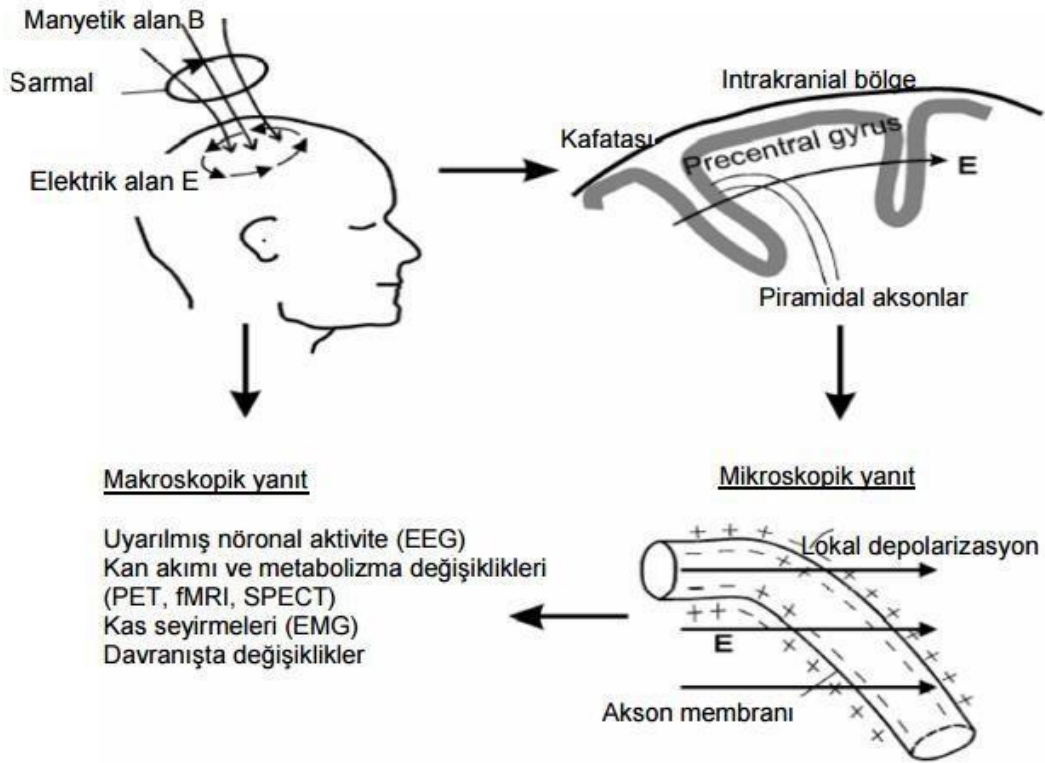
Bu çalışmalardan sonra uzun bir süre sonra Merton ve Morton tarafından 1980 yılında motor korteksin elektriksel uyarımı bilinçli hastalara uygulanmış ancak uygulama hastalar tarafından bildirilen kasılma ve ağrılardan dolayı kullanılamadığı bildirilmiştir (Merton and Morton, 1980: 285). Barker ve arkadaşlarının geliştirdikleri TMS cihazı ile çağdaş TMS uygulamaları başlamıştır. Uyarım sonucu oluşan ısınmanın önüne geçen ve tekrarlı uygulamaya uygun cihaz ise Pascual Leone ve arkadaşları tarafından 1987'de geliştirilmiş ve günümüzde kullanılmaktadır.

FDA'nın TMU uygulamalarını ruhsatlandırması, sınırlı sayıda kurumda izin vermesi, uzun inceleme ve çalışmalardan sonra olmuştur. TMU ile ilgili uygulama çağrısı APA tarafından 8 Ekim 2008'de yapılmıştır (Yöney, 2001: 293).

2.2.3. TMU ile ilgili temel bilgiler

TMU cihazı içinde manyetik alan oluşturan kapasitörler sayesinde elektriği bobine (coil) boşlatır. Kafaya yakın yerleştirilmesi suretiyle serebral korteksin ilgili bölgelerindeki nöronların indüklenerek depolarize olmasını sağlamakta ve aksiyon

potansiyeli oluşturulmaktadır. TMS'nin uygulama sonrası etkileri koilin özelliği, uygulanan yeri, frekansı, atım süresi ve sayısı gibi bir takım parametrelerden etkilendiği bildirilmektedir (Rossini et al, 2015: 1071). şekil 1'de TMU cihazının çalışma prensibi gösterilmektedir.



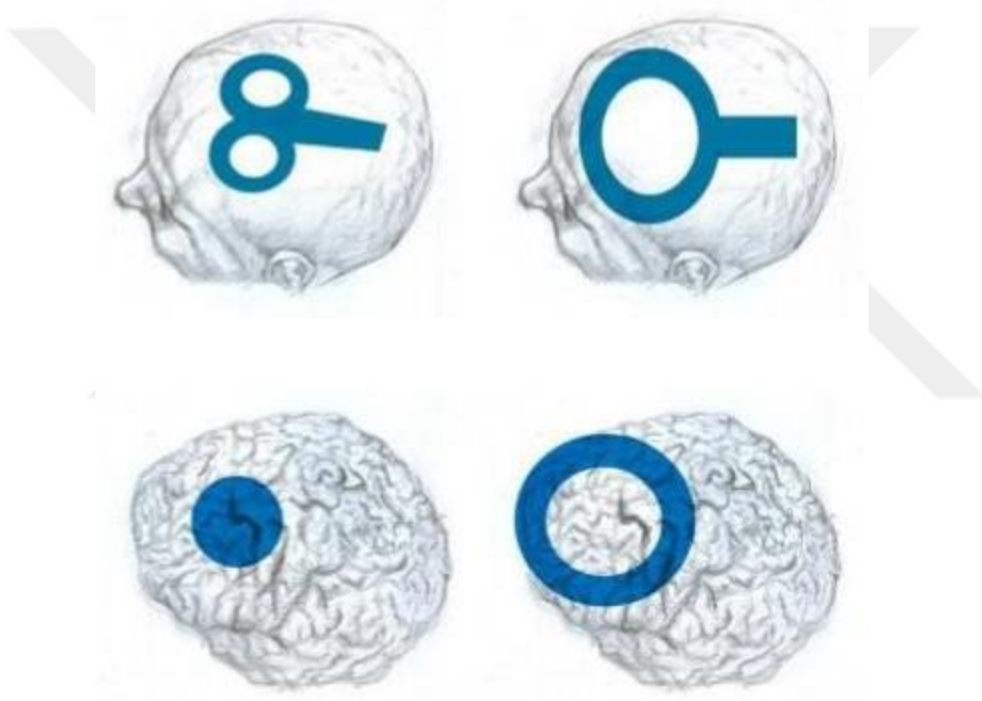
şekil 1: TMU' nun çalışma prensipleri (Rossini et al, 2015: 1071)

TMU'nun prensipleri, sarmaldaki akım beyinde elektrik akımı (E), indükleyen değişik bir manyetik alan oluşturan (B) meydana getirir. şekilde sağ üstte görülen çizim ise motor korteksteki uyarımı ve piramidal aksonların uzanımını göstermektedir. E, mikroskopik düzeyde transmembran potansiyelini etkiler. Bunun sonucunda lokal membran depolarizasyonu ve nöral aktivasyon oluşmuş olur. Makroskopik yanıtlar ise fonksiyonel görüntüleme araçları (EEG, PET, EMG, fMRI, SPECT) veya davranış değişikliği olarak belirlenmektedir.

TMU tedavisinde, sekiz şekilli (kelebek) olarak bilinen birbirine bağlı iki yuvarlak koil veya tek yuvarlak koil kullanılmaktadır (Bayram Ve Trahan, 2017: 72). Sekiz şekilli koil fokal ve yüzeysel bir etki sağlarken yuvarlak koil geniş ve derin bir alana etki etmektedir. Koillerin oluşturduğu manyetik alan 1,5 cm²'lik bölgeye 5 cm yakından 2 Tesla (T) güç üretilerek sağlanmaktadır. şekil 2'de koil eşitleri, şekil 3'te ise koillerin etki alanları gösterilmektedir (Kobayashi and Pascual, 2003:145; Bashir et al, 2011:54).



Şekil 2: Sekiz şekilli ve yuvarlak koil çeşitleri (Kobayashi and Pascual, 2003:145; Bashir et al, 2011:54)



Şekil 3: Koillerin etki alanları (Bashir et al, 2011:55)

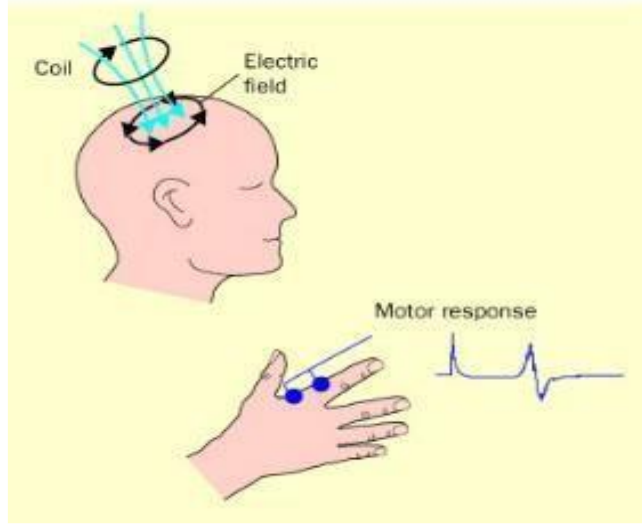
Şekilde, sekiz şekilli koilin daha küçük bir alana etki ettiği ve yuvarlak şekilli koilin ise daha büyük bir alana etki ettiği gösterilmektedir.

TMU belirli bir zamanda bir defa uygulandığında tek uyarım, değişen zaman aralıklarında birbirini takip eden iki uyarım uygulandığında çift uyarım, arka arkaya uygulandığında repetative (tekrarlayıcı) TMU olarak adlandırılmaktadır (Shafi et al, 2012:805). TMU uygulamalarında frekansın etkililik açısından önemli olduğu bildirilmekte, 1hz (hertz) ve altı düşük frekanslı, 1Hz üstü ise yüksek frekanslı olarak tanımlanmaktadır (Maeda et al, 2000:425). Düşük frekanslı uyarımların sinir dokusunu

inhibe ettiği yüksek frekanslı uyarımların ise eksite ettiği bildirilmiştir (Chen et al, 1997:415).

TMS uygulamalarında Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP) ile Motor Eşik (ME) parametreleri önemli olarak kabul edilmektedir. MUP motor yolların uyarılmasına verilen cevabın kastan elektriksel potansiyel olarak kaydedilmesi olarak tanımlanmaktadır (Cortes et al, 2012: 316). Bunun için en düşük şiddet gerektiren intrensik el kaslarından FDI (first dorsal inetrosseal) ya da APB (musculus abductor pollicis brevis) kullanılmaktadır.

ME ise motor korteks uyarılması sonucu karşı ekstremitede oluşan küçük sıçrama hareketleri gözlemlenir ve EMG (elektromyografi) kaydı ile belirlenir. şiddetin düşük olması veya yüksek olması uygulama ve etki açısından önemlidir Düşük olması dokuyu uyarmayabilir, yüksek olması ise yan etkilere (nöbet gibi) sebep olabilir. Tedavi dozu atım şiddeti genellikle ME'nin %80'i ve %100'ü arasında ayarlanmaktadır. Major depresyon için ME'nin genellikle %90-120 arasındaki şiddetlerde ayarlandığı bildirilmektedir (Schönfeldt et al, 2010: 37). şekil 4'de ME belirlenme biçimi gösterilmiştir.



şekil 4: Motor eşiğin belirlenmesi (Bashir et al, 2011:55)

şekilde Coil olarak ifade edilen alan, manyetik alanın oluşturulduğu bölgeyi, Electric field olarak gösterilen alan ise elektriksel bölgeyi ve motor response olarak işaret edilen alan ise motor tepkinin alındığı bölgeyi işaret etmektedir.

2.2.4. TMU kullanım alanları ve güvenliği

TMS' nin etki mekanizması net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber yaygın olarak kabul gören hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler; nöromodülasyon, nöroplastisite, kortikal eksitabilite, membran potansiyelinde değişiklik, nörotransmitterler ve nörotropik faktörlerin (BDNF vb.) salınımında değişiklik şeklinde ifade edilmektedir (Hoogendam et al, 2010: 95). TMU Bu hipotezler üzerinden prelinik ve klinik alanlarda kullanılmaktadır. Şekil 5'de klinik uygulamalarda kullanılan bir TMU cihazı gösterilmiştir (Ak, 2017).



Şekil 5: Klinik uygulamalarda kullanılan TMU cihazı (Ak, 2017)

Prelinik çalışmalarda TMU'nun nörobiyolojik etkilerini araştırmak için hayvan modeli birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, farelerde beyin frontal bölgesine uygulanan TMU çalışması sonucunda dopamin salınımında artış olduğu bildirilmektedir (Keck et al, 200:3713). Yine farelerle depresyon modeli yapılan 15-20Hz 1000 atımlık TMU uygulamalı başka bir çalışmada imipramin ile karşılaştırmalı grupta benzer etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Sachdev et al, 2002:747).

Müller ve arkadaşları (Müller et al, 2000:205), wistar sıçanları üzerine yaptıkları çalışmalarında, uzun süreli TMU uygulamasında hipokampüste BDNF (brain-derived

neurotrophic factor) düzeylerinde artış olduğunu bildirmişleridir. Nöroplastisite açısından yüksek frekanslı TMU uygulamalarında LTP (long-term potentiation) oluşumunda etkili iken düşük frekanslı TMU uygulamalarında ise LTD (long term depression) oluşumunda etkili olduğu bildirilmektedir.

Girişimsel olmayan bir tedavi olanağı sunan TMU, uygulama için 2008’ de FDI tarafından dirençli depresyonun tedavisinde onayı alındıktan bu yana psikiyatrik, nörolojik ve psikiyatrik birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Psikiyatrik hastalık grubunda başta depresyon olmak üzere, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif- kompulsif bozukluk, panik bozuklukta olduğu gibi diğer alanlarda ise inme, hareket bozuklukları, ALS (amniyotrofik lateral skleroz), epilepsi, MS (multiple skleroz) vb kullanılmaktadır. (Metin B Ve Metin S. 2017:125).

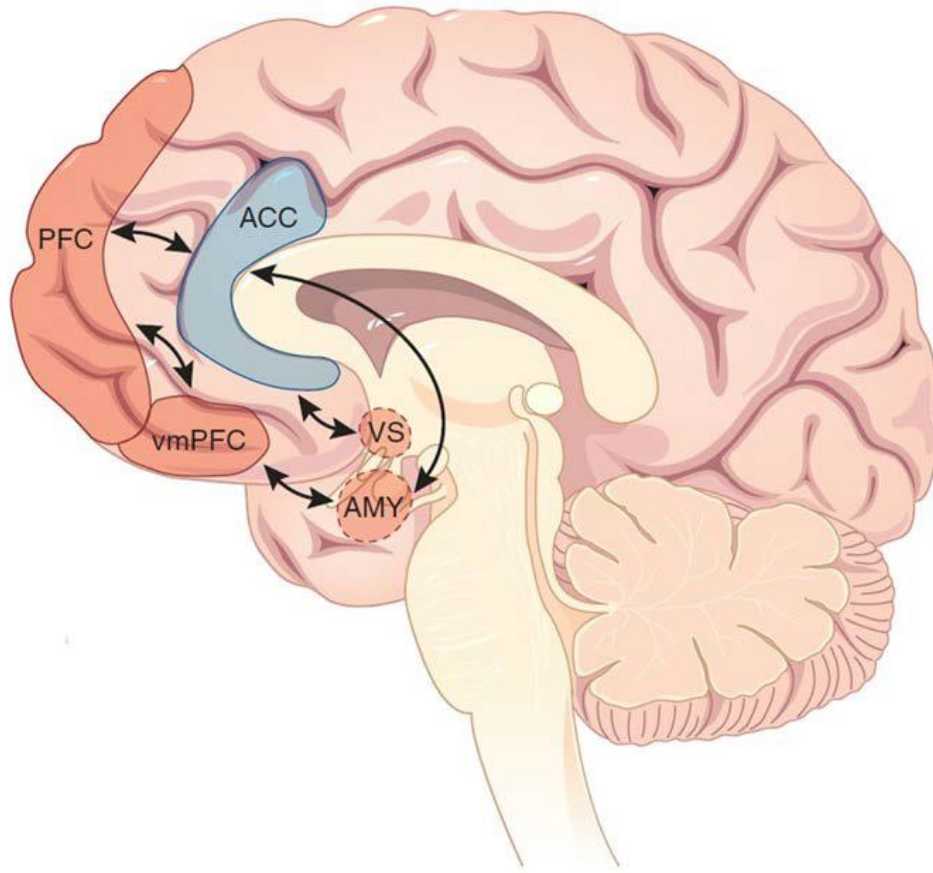
MD tedavisinde etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmış olan TMU’ nun kullanımı bir dizi kriterlere bağlanmıştır. MD tedavisinde yüksek frekanslı TMU sol DLPFC’ye (dorsolateral prefrontal cortex) uygulanırken, düşük frekanslı TMU ise sağ DLPFC’ye uygulanmaktadır (Paus And Baret, 2004:268). Depresyon tedavisine yönelik TMU uygulamalarında sol DLFC uyarımların olduğu çalışmaların dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında kontrol grupları açısından anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Holtzheimer et al, 2001:149). EKT (elektro-konvülsif tedavi) ile TMU’nun karşılaştırılmasına dönük yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise EKT’nin TMU’ya göre daha üstün olduğu bildirilmektedir (Berlim et al, 2013:614).

TMU’nun yan etkileri incelendiğinde en çok ifade edilen baş ağrısı iken nadir de olsa epileptik etkilerin de olduğu, uzun süreli bilişsel yan etkileri olmadığı bildirilmektedir. Sağlıklı ve gönüllü bireylerde yapılan çalışmalarda güvenilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MD tedavisinde TMU uygulamaları 25Hz’e kadar güvenli bulunmuştur (Anderson et al, 2006.49; Tarhan vd. 2012:279).

2.2.5. Depresyonda Prefrontal Korteks ve tTMU

Nöroanatomik açıdan incelendiğinde Prefrontal korteks bağlantılar ve fonksiyonel özellikler açısından iki ana bölgeye ayrılmaktadır. Birincisi ventromedial prefrontal korteks (vmPFK), diğeri ise dorsolateral prefrontal korteks (dlPFK)’tir (Kringelbach and Rolls, 2004:341).

vmPFC'den çıkan iletiler periaquaduktal gri madde ve hipotalamusa uzanır ve visseral otonomik aktivite ile emosyon arasındaki dengeyi sağlar. ventral striatum aracılığı ile ödül ve motivasyon üzerine etkinlik gösterir. Buna ek olarak korku koşullanması ve tehdit algısında görevli amigdala ile yoğun bağlantılara sahiptir (Ongur, 2000:206). dlPFC ise duyumsal kortikal girdilerin olduğu, premotor alan, frontal göz alanı ve parietal korteks ile ara bağlantıların olduğu bir bölgedir (Barbas, 2000:319). dlPFC başlıca kognitif ve yürütücü işlevlerde görev alır. vmPFC ise emosyonel yada affektif fonksiyonlarda ön plandadır (Koenigs and Grafman, 2009:239).

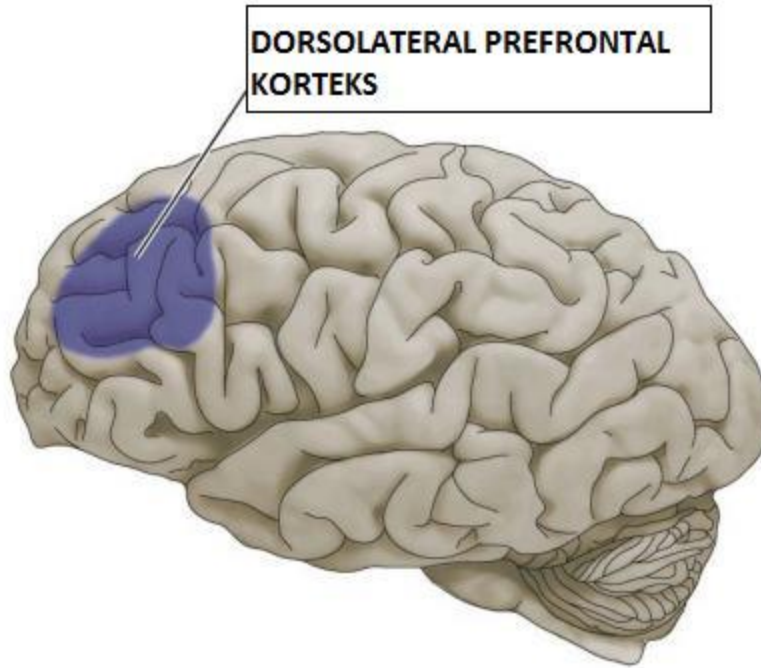


Şekil 6: Sosyal emosyon ile ilgili bağlantılar (ACC; Anterior Singulat Korteks, AMY;Amigdala, PFC; Prefrontal Korteks, vmPFC; ventromedial prefrontal korteks, VS;ventral Striatum)

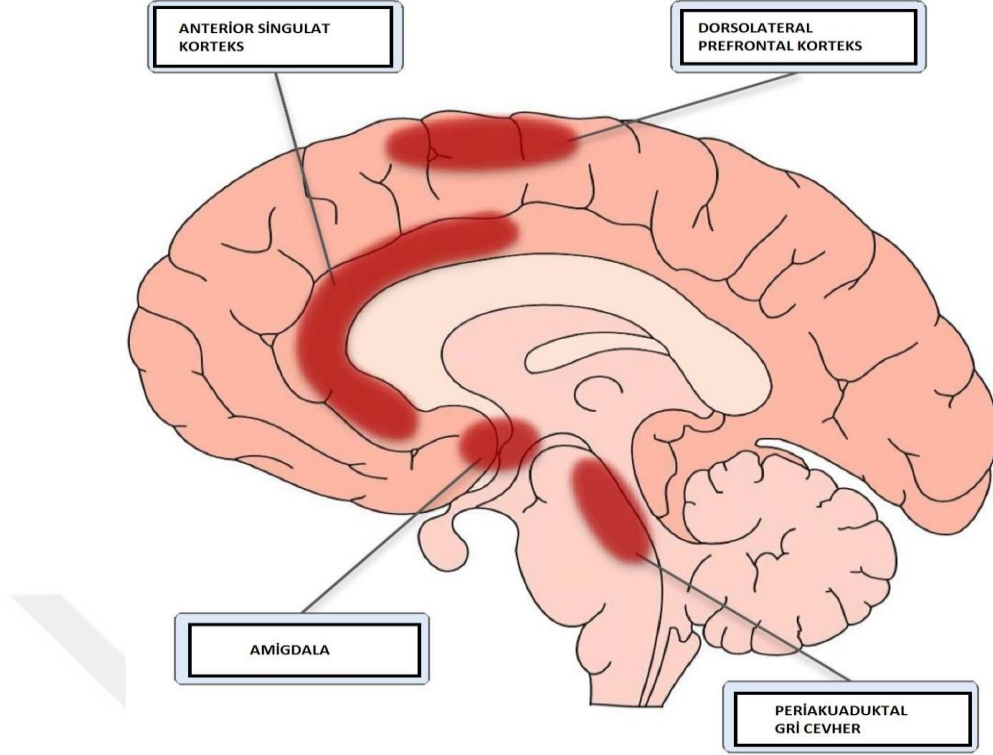
Depresyon tanısı almış hastalarla yapılan fonksiyonel Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarında beynin vmPFC bölgesinde hiperaktivite saptanırken (Drevets et al, 1992: 3628) dlPFC bölgesinde ise hipoaktivite (Biver et al 1994:381)

gözlenmiştir. Depresyonun tedavisi sonrası yapılan nörogörüntüleme de vmPFC aktivitesinde azalma, dlPFC aktivitesinde ise artış izlenmektedir (Koenigs and Grafman, 2009:240). Depresyonda negatif emosyonun ön planda olması ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk saptanması, yürütücü ve kognitif fonksiyonlarda görevli dlPFC'nin hipoaktivasyonu ile açıklanabilir (Mayberg, 2003:193). Ayrıca depresyon fizyopatolojisiinde rol oynadığı düşünülen Anterior Singulat Korteks (ASK)'de saptanan nöronal aktivitede azalma psikomotor yavaşlama ve yürütücü işlevlerde bozulma gibi depresyonun belirtileri ile ilgili suçlanmaktadır (Galyner et al, 1998:608;).

Depresyonda saptanan prefrontal korteksin ve ASK'nin hipoaktivitesi amigdala ve limbik sistem üzerinde inhibitör rolü oynar. Buna bağlı limbik sistemin fonksiyonlarında artış gözlenir ve sonrasında hipotalamusda uyarı artışı olur. Bu durum kortikotropin releasing hormon (CRH) salınımında artışa ve en son olarak kortizol fazlalığına yol açmaktadır. Kortizol fazlalığı ASK'de ve prefrontal kortikal alanlarda atrofiye neden olur (Davidson et al, 2002:478).



Şekil 7: Dorsolateral Prefrontal Korteks



Şekil 8: Depresyon fizyopatolojisinde rol oynayan alanların projeksiyonu

2.2.6. Depresyonda tTMU Kullanımı ve Etki Mekanizması

Unipolar depresyon tanısı almış, antidepresan tedavisi almayan 21 hastaya 10 seans yüksek frekanslı (HF) tTMU tedavisi uygulanmış. Tedavi sonrasında kontrol grubuna göre hasta grupta DLPK' te 5-HT_{2a} serotonin reseptörünün bağlanma indeksinde azalma ve sol hipokampal bazal 5-HT_{2a} reseptör bağlanma indeksinde artış gözlenmiştir (Drevets et al, 2008:93). Nöronlarda akson kısmında uyarılma eşiği gövdelerine göre daha düşüktür. Buna ek olarak hücrelerin uyarılma eşikleri birbirinden farklı olduğundan düşük yoğunlukta uyarımlar daha az sayıda hücrede etki oluşturmaktadır.

Motor kortekse TMU uygulaması tek atım, ikili atım ya da psikiyatri de en çok kullanım alanı bulmuş olan tekrarlayıcı atımlar şeklinde olabilmektedir (Brakemeier et al, 2007:395). Tek atım uygulaması ile kısa ancak kompleks cevaplar oluştururken, tekrarlayıcı uyarımlar ile kortikal uyarılabilirlikte (eksitabilite) daha uzun süreli etkiler meydana gelmektedir. Bu kortikal uyarılabilirlik uygulama metoduna göre artış ya da azalış gösterebilir. Uyarım sonrası oluşan kısa süreli etkilerin (saniyeler-dakikalar) aktive edilmiş hücre topluluğunun çevresinde oluşan iyonik denge kaymalarından

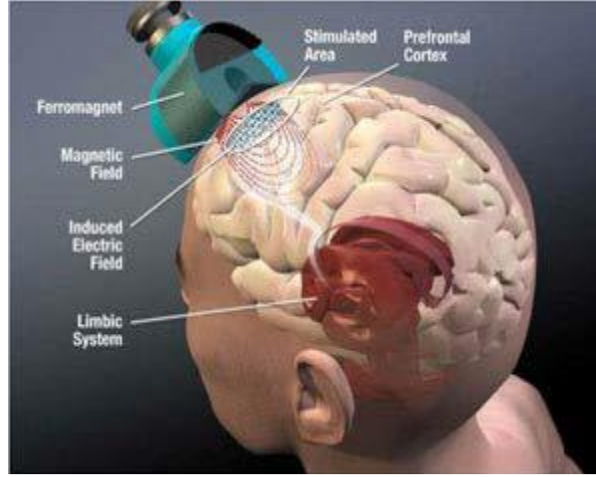
kaynaklandığı uzun süreli etkiler (30-60 dakika) kortikal nöronların aksonları arasındaki sinaptik değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Meydana gelen bu sinaptik değişiklikler Long-Term Depression (LTD) ve Long-Term Potentiation (LTP) olarak adlandırılmaktadır. tTMU'nun nöronlar üzerine gösterdiği etkileri stimulusun uygulama yerine, frekansına, şiddetine, sayısına ve atım paternine göre değişkenlik gösterebilmektedir (Ridding, 2007:559). Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı frekanslar uygulanmıştır. En çok kullanılan frekans tipleri düşük frekans (≤ 1 Hz) ve yüksek frekans (>1 Hz) uyarımlardır.

Duygudurumun düzenlenmesinde beynin her iki hemisferinin birbirleri ile ters etki gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle düşük ve yüksek frekans uygulamasının da beyinde ki yansıması birbirine zıttır (Gershon, 2003:835). Depresyon hastalarında bulgular sol prefrontal kortekste aktivitede azalma olduğunu göstermektedir (Drevets, 2007: 499).

Bu bilgiler ışığında depresyonda yapılan çalışmalarda daha çok sol prefrontal alana yüksek frekanslı uyarım protokolleri kullanılmıştır. Son zamanlarda ise sol prefrontal kortekste aktivite azalmasının sağ prefrontal korteksin aşırı inhibitör etkisine bağlı olabileceği düşünülmüş ve sağ prefrontal kortekste inhibisyon etkisi yaratmak için düşük frekanslı protokollerin uygulandığı çalışmalar yapılmıştır (Triggs et al, 2010:467; Schutter, 2010:1789).

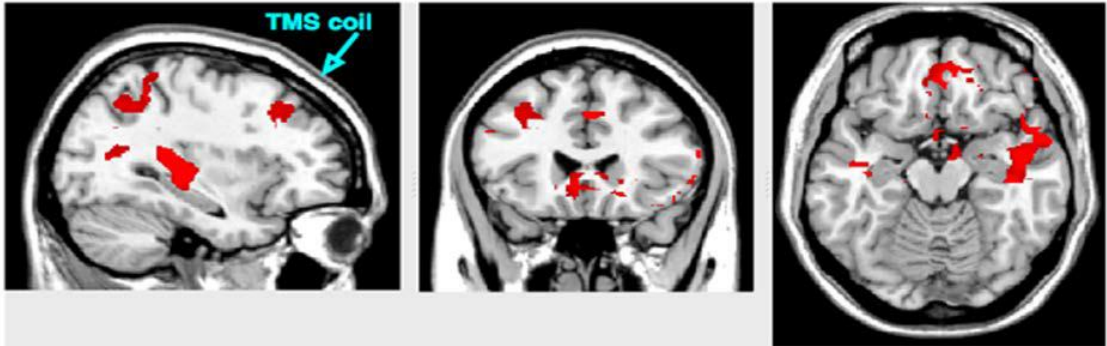


Şekil 9: tTMU tedavisi

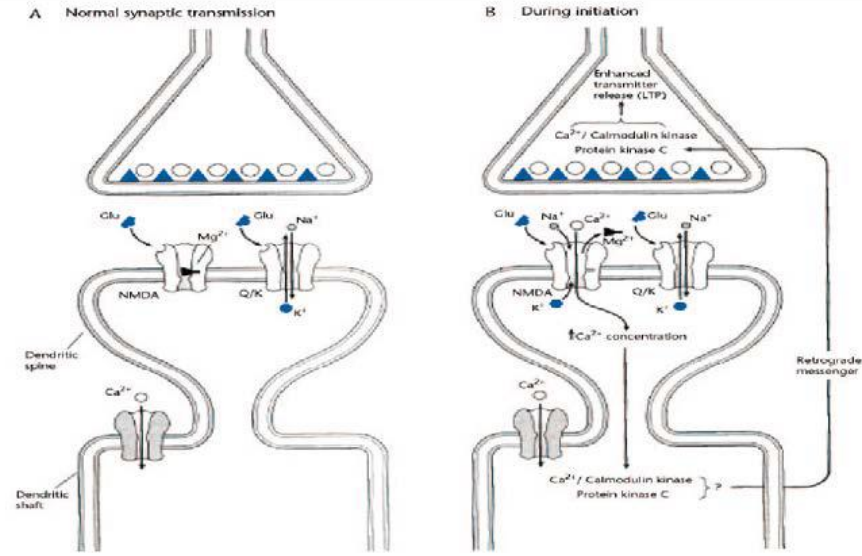


Şekil 10: tTMU mekanizması

tTMU tedavisinin Depresyon patofizyolojisinde sorumlu tutulan faktörlerden BDNF ve Alfa Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol Propiyonik Asit (AMPA) reseptörünün GluR1 subunitinde uzun süreli etki gösterdiği, buna bağlı olarak nöroplastisiteyi etkilediği saptanmıştır(Gershon, 2003:836).Başka bir çalışmada ise ratlarda tTMU tedavisinin BDNF miktarlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Ridding, 2007:560).



Şekil 11: Önce uyarım yapılan tarafta, sonra sinaptik bağlantı olan kortikal ve subkortikal alanlarda aktivasyon artışı



Şekil 12: tTMU'nun nöroplastisite üzerine etkisi

2.2.7. Depresyonda tTMU Klinik Uygulamaları

tTMU tedavisinin, dirençli depresyon tanısı almış hastalarda %20-40 oranında anlamlı düzelme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Avery et al 2006:187). Tedaviye cevaptaki bu düşük oranların sebebi uygulanan protokollerdeki farklılığa ve heterojen hasta gruplarına bağlanabilir. Ayrıca eşlik eden komorbid durumlar ve kişilik patolojileri bu tabloya katkıda bulunabilir. Bazı çalışmalarda bilateral şekilde prefrontal kortekse tTMU tedavisi uygulanmış, alınan sonuçlar kıyaslandığında depresyon tedavisinde sol DLPFK'e yüksek frekans uygulanmasının daha etkili olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (Schutter, 2009:65).

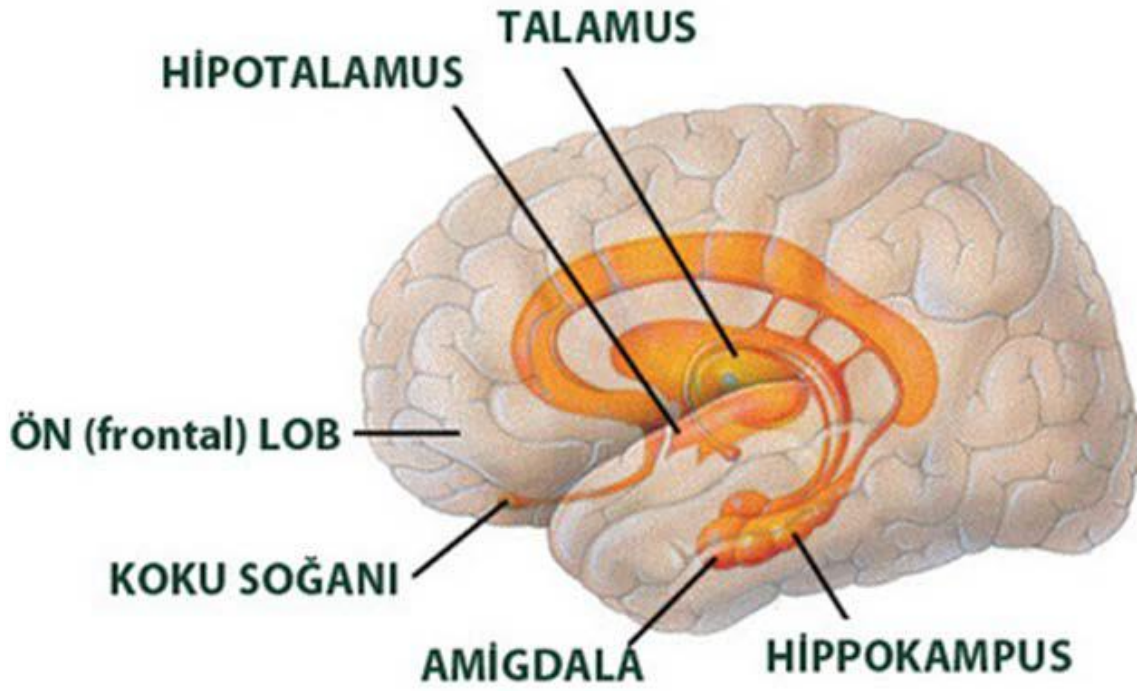
tTMU tedavisi uygulanırken DLPFK uyarımı esnasında yakın alanda DLPK ile yakın bağlantılı bölgelerinde uyarıldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Speer et al, 2000:1133; Knoch et al 2006:641). Tedaviden önce saptanan bazal ASK aktivitesinde ki yükseklik ile farmakoterapiye verilen olumlu yanıt arasında pozitif bir ilişki varken aynı ilişki yüksek frekanslı tTMU tedavisinde de gözlenmektedir (Baeken et al, 2009:439; Langguth et al, 2007:633). Tedavideki olumlu etki tTMU tedavisinin anterior singulat korteksin metabolik aktivitesinde meydana getirdiği farklılıklar olduğunu belirten araştırma sonuçları bulunmaktadır (Paus, 2001:1405). Bu bulgular ışığında tTMU uygulamasının depresyon tedavisinde fronto-singulat ağda gözlenen

bozukluğa olumlu katkı yaptığı düşünülmektedir (Pizzagalli, 2011:183). Yapılan bir araştırmada sol PFK'ye uygulanan yüksek frekanslı tTMU tedavisinin duyulanımda ve Tiroid Stimüle Edici Hormon (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) düzeylerinde artış gözlenmiştir. Saptanan bu bilgiler ışığında depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunan nöroendokrin değişiklikler üzerine antidepresan ilaçlarda olduğu gibi tTMU tedavisinin de olumlu etkiler yaptığı gözlenmiştir.

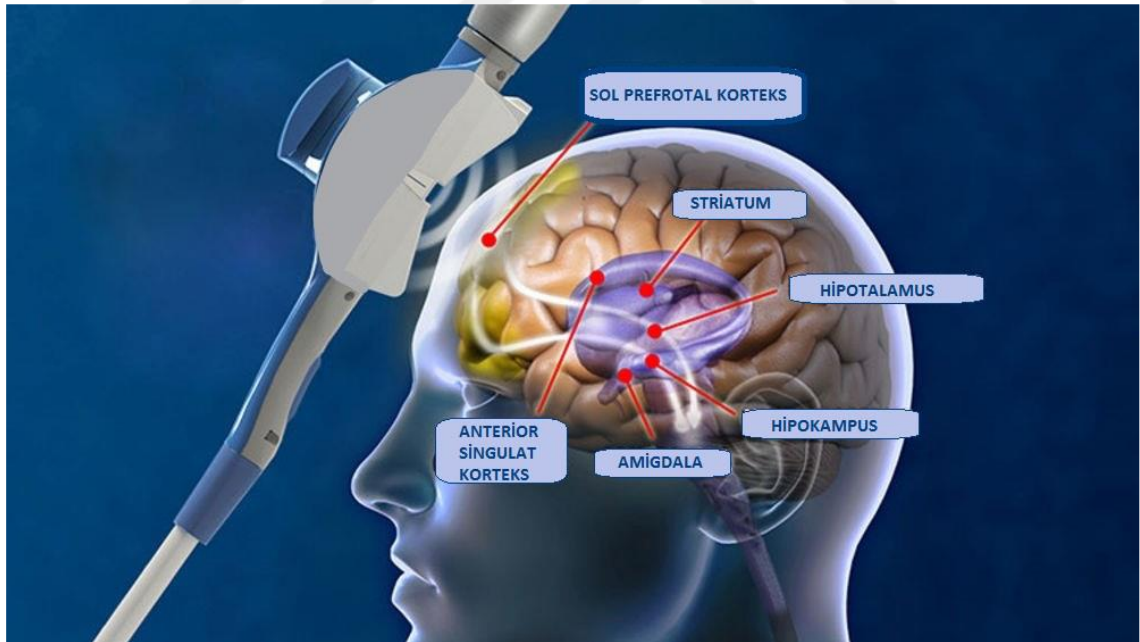
Bu olumlu etkilerin başında psikomotor aktivitede iyileşme, kendini ifade ve duyulanımda düzelme gelmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak tTMU tedavisinin dopaminerjik sisteme olumlu katkılar yaptığı kanaati oluşmuştur (Szuba et al, 2001:22; Hoeppner et al, 2010:197).

Bir çalışmada tTMU tedavisinin etkili olduğu dirençli depresyon vakaları incelenmiş ve DLDPFK'de 5HT_{2a} reseptöründe up-regülasyon, hipokampstaki 5HT_{2a} reseptöründe ise down-regülasyon saptanmıştır (Baeken et al, 2011:104). Benzer şekilde nöroplastisite için önemli bir faktör olan hipokampusta ki BDNF düzeylerinde iyileşme ile korele artış gözlenmiştir (Vaidya et al, 199:4). Bir hayvan çalışmasında yüksek frekanslı tekrarlayıcı tTMU sonrası hipokampusta BDNF düzeylerde artış saptanmıştır (Muller et al, 2000: 205).

Son dönemdeki çalışmalar depresyon tedavisinde monoterapide tTMU kullanımının yanı sıra dirençli olgularda augmentasyon amaçlı da kullanılabileceğini belirtmektedir (Jhanwar et al, 2011:92, Fitzgerald et al, 2006:655). Suisidal tasarımı olan dirençli depresyon tanısı almış hastalara uygulanan tTMU tedavisinden oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olup yaklaşık bir hafta da bu tasarımlarda azalma saptanmıştır (Hadley et al, 2011: 25).



Şekil 13: Limbik sistem



Şekil 14: tTMU etki alanları

2.2.8. Depresyonda tTMU Protokolleri

Depresyon tedavisinde tTMU uygulamasının etkinliği bakımından uygulama yeri, coil tipi ve uyarım şiddeti ve frekansı gibi değişkenlere bağlı olarak birşok tedavi protokolü mevcuttur. şalışmaların bųyųk bir kısmında MDB tanısı iřin genellikle motor eşiğin %90-%120'si arasındaki şiddetler kullanılmıştır. Uygulama yeriyle ilgili olarak manuel kullanılan cihazlarda standart olarak motor korteksin 5 cm  n  ve 45 derecelik aşı prosedürü kullanılmaktadır. Son zamanlarda ki uygulamalarda coil yerleşimi ve uygulama yeri konusunda daha objektif ve spesifik uygulama sağlayan nöronavigasyon destekli tTMU cihazları kullanılmaya başlanmıştır. Bu araştırmalar neticesinde standart uygulama ile karşılaştırıldığında nöronavigasyon destekli uygulama klinik etkinlik ve coil yerinin optimal tespiti aşısından daha üstün olduğu şeklinde bildirilmiştir (Schonfeldt et al, 2010:37).

Yapılan şalışmalar stimulusun şiddetinin ve frekansının yüksekliği, atım sayısının ve seans sayısının fazlalığı ile etkinlik açısından pozitif bir bağ olduğunu göstermektedir (Galletly et al, 2012:981). Yapılan geniş kapsamlı bir şalışmada farmakoterapiye dirençli MDB tanısı almış 20 hastada sol DLPFK'e uygulanan 15 seanslık tTMU tedavisinin klinik etkinliği gözlenmiş, aynı zamanda depresif semptomlarda meydana gelen iyileşme düzeyi ve hastalarda gözlenen komorbid anksiyete semptomlarındaki pozitif etki klinik  lşekler ile gösterilmiştir (Loo and Mitchell, 2005:255).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Katılımcılar

Bu çalışmaya 2016-2020 tarihleri arasında NP İstanbul Beyin Hastanesi'ne başvurmuş olan Majör Depresyon tanılı 100 kişilik popülasyondan rasgele seçilen 55 kişi dahil edildi. Katılımcılardan çalışma öncesinde yazılı onan alındı. Çalışmaya dahil edilecek katılımcılar en az iki hafta önce psikotropik ilaçları kesilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme ile DSM V depresyon tanı kriterlerine uyan ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HAMD-D) 14'ün üzerinde puan almış olanlardan oluşmuştur.

Katılımcılar 3 hafta boyunca 20 kez TMU seansına katılacaktır. TMU seanslarına katılacak olan katılımcılar 4-6 hafta süresince yeterli dozda verilen farklı antidepresanlara yanıt vermeyen “dirençli depresyon” olarak adlandırılan hastalardan oluşmuştur. Seans öncesi ve sonrasında olmak üzere HAMD-D, Klinik değerlendirme ve QEGG ve Kordans verileri alınmak suretiyle çalışma boyunca iki kez değerlendirilmiştir.

QEGG verileri 55 Majör Depresyon tanısı almış hastalardan TMU öncesi alınacaktır. Kayıtlar katılımcıların gözleri kapalı, istirahat halinde, sessiz ve durgun ışıklı bir odada alındı. Bu veriler araştırmacılar tarafından izlenecek, katılımcıların uyanık ve dinlenme durumunda kalabilmelerini sağlamak için gerekli durumlarda uyarılarda bulunuldu.

EEG, Scan LT EEG amplifikatör ve elektrot Cap (Compumedics/Neuroscan, ABD) kullanılarak 250 Hz örnekleme oranıyla gözler kapalı, istirahat durumunda elde edildi. Kordans değerlerini hesaplamak için artefakt temizleme öncesi ham EEG sinyali bant geçiren filtreden (0,15-30Hz) geçirilmiştir. En az 0,95 split-half güvenilirlik oranı ile 0,90 güvenilirlik oranına sahip ve artifaktsız veriler kullanıldı. Delta (1-4 Hz) ve teta (4-8 Hz) bantlarındaki mutlak ve bağıl güç, Neuro Guide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg FL) aracılığıyla hesaplandı.

Kordans değerleri MATLAB' a yazılan bir program aracılığı ile bipolar elektrot çiftlerindeki güçlerin bireysel elektrotlara reatribüsyonu, beyin bölgelerindeki bağıl ve

mutlak gücün normalizasyonu ve normalize edilmiş bağıl ve mutlak güç ölçümlerinin karakterizasyonu olmak üzere üç aşamada yapıldı.(Leuchter AF., 1999)

Kordans hesaplamasının birinci aşamasında, her bir elektrot için her bir frekans bandındaki mutlak gücü toplam güce oranlanarak bağıl güç elde edildi. İkinci aşamada her bir frekans bandına (f) ait en yüksek mutlak (A_{maxf}) ve bağıl güç (R_{maxf}) değerleri elde edilerek normalize edilmiş mutlak ($ANORM(s,f)$) ve normalize edilmiş bağıl güç ($RNORM(s,f)$) değerleri hesaplanarak mutlak ve bağıl güç değerlerinin (0-1) arası değerler alması sağlandı. Üçüncü ve son aşamasında ise her bir elektrotun her bir frekans bandı için kordans değeri hesaplandı.

Kordans değeri aşağıdaki formülde gösterildiği gibi hesaplanır (Ergüzel, 2015)

$$Kordans(s,f) = (Anorm(s-f) - 0.5) + (Snorm(s-f) - 0.5)$$

3.2.tTMU Seans Prosedürleri ve Derecelendirmeleri

tTMU; tüm hastalarda açık çalışma biçiminde, sekiz şekilli air film coil ile Magstim Super Rapid2 stimülatörü (Magstim Şirketi, Whitland, BK) kullanılarak uygulandı. tTMU intansitesi, görsel incelemeyle belirlenen motor eşığının %100'ünde ayarlandı. Sol prefrontal kortekse verilen uyarılar, motor eşığının belirlendiği pollicis brevis abdüköründe tespit edilmiş sayıldı. Tedavi takvimi pazartesi cumartesiye, haftada altı gün olmak üzere üç haftalıktı. 2 saniye süren 25 Hz'lik uyarı, 30 saniye aralıklarla 20 kez iletildi.(Tarhan N. ve ark., 2012) Tam bir seans 1000 manyetik impuls içerdi.

Depresif semptom değişimleri HAMD cetveliyle ölçüldü. Birincil sonuç verisi, HAMD-17 skoru, depresif semptomun şiddetine dair geçerli ve güvenilir bir ölçüm oluşturdu. tTMU tamamlandıktan bir hafta sonra referans değerinde skorlar elde edildi.(Hızlı Sayar G. ve ark., 2013)

Araştırma amaçları için HAMD yüzdesi değişim değeri; responder (R), %50'den büyük ya da %50'ye eşit ve tam tersi nonresponder (NR) olarak ayrıldı.(Khodavari A. ve ark., 2011)

3.3.İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel yöntem olarak Bağımsız Örneklem t-testi ve analizler için de bilgisayar ortamı SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılacaktır. Bağımsız Örneklem t- testi, birbiri ile ilişkisiz iki grubun (örneklem) ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olup olmadığını test etmek amacı ile kullanılmaktadır. Bağımsız Örneklem t-testi 3 varsayım ile yapılabilmektedir.

Bunlardan ilki, bağımlı değişkene ilişkin ölçüm veya puanlar aralıklı veya oran ölçeğinde olup karşılaştırmaya tabi tutulan iki grubun ortalaması aynı değişkene aittir. İkincisi ise bağımlı değişkene ait ölçümlerin dağılımı her iki grup içinde normaldir. Son ve üçüncü varsayım ise ortalama puanları karşılaştırılacak gruplar birbiri ile ilişkisizdir (Büyüköztürk, 2019:39-48).

4.BULGULAR

55 deneğin 30'u (%54.5) tTMU sonrası yanıtlayıcı kriterlerini karşıladı. Yanıt veren grup için, ANOVA analizi, frontal elektrotlar için deltada tedavi öncesi ve sonrası kordans arasında anlamlı bir fark tespit etmemiştir.

Fp1 ($F_{(1, 29)} = 1.506, P = .23$), Fp2 ($F_{(1, 29)} = 0.455, P = .505$), F7 ($F_{(1, 29)} = 0.143, P = .708$), F8 ($F_{(1, 29)} = 0.564, P = .459$), F3 ($F_{(1, 29)} = 2.237, P = .146$), F4 ($F_{(1, 29)} = 0.756, P = .392$)

Tetada F8 dışındaki tüm elektrotlarda, tedavi öncesi ve sonrası kordans değerleri arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir.

Fp1 ($F_{(1, 29)} = 10.262, P = .003$), Fp2 ($F_{(1, 29)} = 5.302, P = .029$), F7 ($F_{(1, 29)} = 6.101, P = .02$), F8 ($F_{(1, 29)} = 1.989, P = .169$), F3 ($F_{(1, 29)} = 13.826, P = .001$), F4 ($F_{(1, 29)} = 5.449, P = .027$).

Yanıt vermeyenler için, deltada tüm sol frontal elektrotlarda tedavi öncesi ve sonrası kordans değerleri arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi.

: Fp1 ($F_{(1, 24)} = 12.084, P = .002$), F7 ($F_{(1, 24)} = 4.312, P = .049$), F3 ($F_{(1, 24)} = 6.332, P = .019$).

Deltada sağ frontal elektrotlar için, yalnızca Fp2 tedavi öncesi ve sonrası anlamlı ölçüde farklı kordansa sahipti.

Fp2 ($F_{(1, 24)} = 11.914, P = .002$), F8 ($F_{(1, 24)} = 3.248, P = .084$), F4 ($F_{(1, 24)} = 2.847, P = .105$)

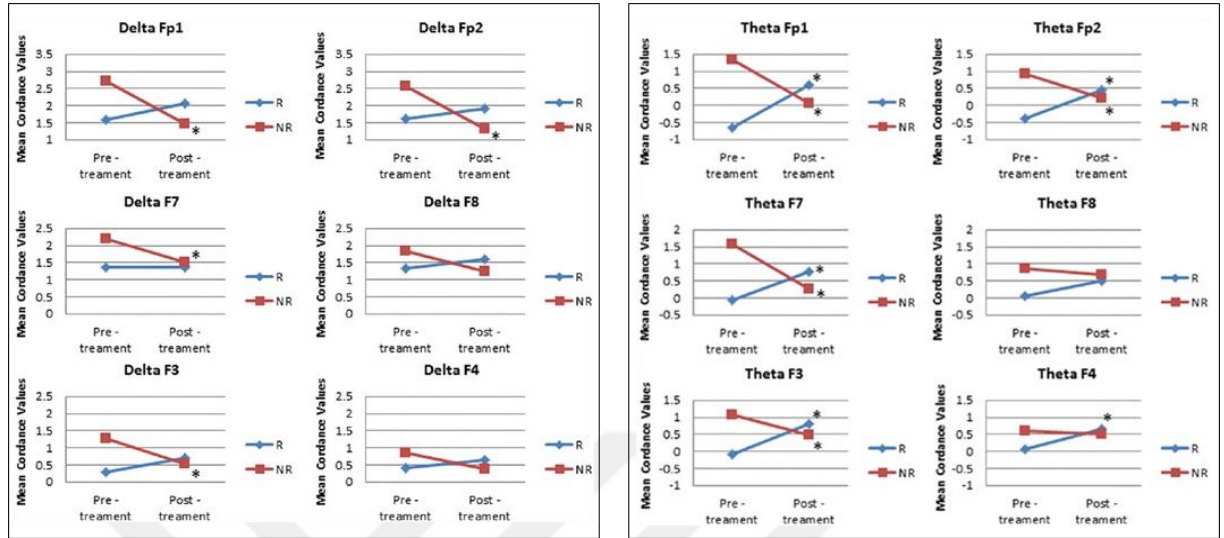
Tetada, sol ön bölgedeki tüm elektrotlar, tedavi öncesi ve sonrası anlamlı ölçüde farklı kordansa sahipti.

Fp1 ($F_{(1, 24)} = 23.25, P = .000$), F7 ($F_{(1, 24)} = 27.052, P = .000$), F3 ($F_{(1, 24)} = 4.951, P = .036$)

Tetada sağ frontal elektrotlar için, yalnızca Fp2 anlamlı ölçüde farklı tedavi öncesi ve sonrası kordansa sahipti.

Fp2 ($F_{(1, 24)} = 4.991, P = .035$), F8 ($F_{(1, 24)} = 0.206, P = .654$), F4 ($F_{(1, 24)} = 0.052, P = .822$).

Özekes ve ark.



Şekil 15-16: İşlem süresinin elektrotlar için delta-theta frekans bandındaki kordans değerleri üzerindeki etkisi: (A) Fp1, (B) Fp2, (C) F7, (D) F8, (E) F3 ve (F) F4.

Yanıt veren (R) ve yanıt vermeyen (NR) gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama uyum değerlerinde anlamlı fark, $P < .05$.

Şekil 15'te görüldüğü gibi, yanıt vermeyenler için, elektrotlar Fp1, Fp2, F7 ve F3'ün ortalama kordansı, deltada önemli bir düşüş gösterir. Yanıt verenler için, tüm elektrotlarda) tTMU'dan sonra kordans değerlerinde artışlar gözlemlense de, bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Şekil 16'da yanıt vermeyenlerde Fp1, Fp2, F7 ve F3 elektrotlarında tTMU'dan sonra tetada ortalama kordans değerlerinin anlamlı ölçüde düştüğü görülmektedir.

Yanıt verenler için, tetada Fp1, Fp2, F7, F3 ve F4 elektrotlarında tedaviden sonra anlamlı artışlar gözlenir.

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, 55 depresif deneğin frontal bölgesinde yüksek frekanslı (25 Hz) tTMU sonrası beyin fonksiyonundaki değişiklikler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Başlangıçta ve tTMU sonunda QEEG kordans skorları elde edildi. Yanıt vermeyenler için delta ve tetada sol frontal kordansta anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ayrıca her 2 yavaş bant içinde yanıt vermeyenlerin sağ prefrontal kordansları uyarıldıktan sonra anlamlı ölçüde azaldı.

Tedaviye yanıt verenler için deltada anlamlı bir değişiklik olmadı. Ancak tetada F8 haricinde, tüm sağ ve sol frontal elektrotların kordans değerleri, 25 Hz stimülasyonundan sonra anlamlı ölçüde arttı.

Sonuçlar önceki literatürün aynısıdır. Hem EEG frekansı hem de serebral kan akışının serebral metabolik hız ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.(Melamed E. ve ark., 1975)

Depresyon hastalarında tTMU frekansının mutlak beyin kan akışı üzerindeki etkileri çalışılmış(Speer MA. ve ark., 2000) ,yüksek ve düşük frekanslı tTMU'nun çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda klinik terapötikler için anlamlı etkileri olabilecek uzak ve bölgesel beyin aktivitesi üzerindeki zıt etkilerinin önemi vurgulanmıştır.

Çeşitli çalışmalara göre, uyarılan beyin bölgesindeki frekansa bağlı değişiklikleri tTMU ile uyarılarak üretilir.Yüksek frekanslı tTMU etkileri ağırlıklı olarak uyarıcıdır(Berardelli A. ve ark., 1998, Pascual Leoni A. ve ark., 1994) ve düşük frekanslı tTMU engelleyicidir.(Chen R. ve ark., 1997)

Bu nedenle, tetada frontal korteks üzerinden yüksek frekanslı uyarı, düşük frekanslı yanıt verenlerin aksine kordans artışına neden olur.(Sacheim HA. ve Prohoynik I., 1993)

Teneback ve ark. Yüksek frekanslı tTMU'ya yanıt verenlerin, frontal bölgelerdeki metabolik aktivite artışına göre nitelendirildiğini buldu. Depresyonda verimsiz tedavi sonuçları (kullanılan) nörofizyolojik referans değeri biyomarkerlerinden biri; frontal bölgelerde metabolik aktiviteyi azalttı.

Yanıt vermeyen grubumuzda delta ve tetadaki azaltılmış frontal ve prefrontal kordans; daha az uyumlu bir EEG'nin belirleyicisi olabilir.Bu alt kortekste daha düşük rölatif perfüzyonu yansıtabilir.Tahmin edebiliriz ki yanıt veren grubun frontal korteksindeki daha yüksek perfüzyon, frontal elektrotlarda kordansın artışını simgelemektedir.

Bu  alışma retrospektifti ve çift kör plasebo kontrollü değildi. Tüm hastalar SSRI ilaç tedavisindeydi.Dolayısıyla,sonuçların SSRI etkisiyle kısmen açıklandığı çıkarılamaz.Her ne kadar bu çalışmanın limitasyonu olsa da yanıt vermeyenler hem tTMU'ya hem SSRI'ya yanıt vermediler.

Bu nedenle, klinik uygulamada yanıt vermemenin jenerik prediktörlerini elde etmek için bir kombinasyon tedavisi kullanmak faydalı olabilir. Bu bulguları çoğaltmak ve yanıt vermeyen grup için hangi tedavi yöntemlerinin yararlı olabileceğini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Ak H. Trans Kraniyel Manyetik Uyarım (TMU) ve Hemşirelik Bakımı Konusunda Verilen Eğitimin Etkisinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Düzce, 2017.

Anderson B, Mishory A, Nahas Z. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men, *Journal of ECT*, 2006;22(1):49-53

Aslan S, Candansayar S, Coşar B, Işık E. Bir Üniversite Hastanesinde Bir Yıl Süresince Gerçekleştirilen Psikiyatri Konsültasyon Hizmetlerinin Değerlendirilmesi. *Yeni Symposium Dergisi* 2003;41(1):31-8.

Avery, D. H., Holtzheimer III, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., and Roy-Byrne, P. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 2006. 59(2): p. 187-94.

Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., Van Hove, C., Mertens, J., Dobbelaier, A., and Goethals, I. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin(2A) receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*, 2011. 4(2): p. 104-11.

Barbas, H., Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull*, 2000. 52(5): p. 319-30.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, *The Lancet*, 1985;325(8437): 1106-1107

Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topography*, 2011;24: 54-64.

Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moeller HJ. Son behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The world journal of biological psychiatry*, 2013;14(5):334-385.

Bayram A, Tarhan N. Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*, 2017;10(2): 72-78.

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*. 1998;122:79-84.

Berlim MT, Van Den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and anxiety*, 2013;30(7):614-623

Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., ... & Lotstra, F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 1994. 36(6): p. 381-8.

Bostanci M, Ozdel O, Oguzhanoglu NK, Ozdel L, Ergin A, Ergin N, et al. Depressive Symptomatology Among University Students in Denizli, Turkey: Prevalence and Sociodemographic Correlates. *Croat Medical Journal* 2005;46(1):96-100.

Brakemeier, E. L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res*, 2007. 41(5): p. 395-403

Buber I, Engelhardt H. The Association Between Age and Depressive Symptoms Among Older Men and Women in Europe. Findings From SHARE. *Comparative Population Studies* 2011; 36(1);77-102.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Rapid Response Service. Diagnosing, Screening, And Monitoring Depression in the Elderly: A Review of Guidelines (Internet). 2015 September (cited 17.01.2020);1-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321379/>

Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398-1403.

Chen, R., Gerloff, C., Classen, J., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 1997;105(6), 415-421.

Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P et al. Scaling-up Treatment of Depression and Anxiety: a Global Return on Investment Analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:415-24.

Chronicle EP, Pearson AJ, Matthews C. Development and positioning reliability of a TMS coil holder for headache research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2005;45(1),p.: 37-41

Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru Ozekes et al
N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2004;161:515-524.

Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, Cristancho P, O'reardon JP. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry*, 2012;73(4):567-573

Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJ. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation*, 2012;15: 316– 325

Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Medicine* 2016;6(1):51-6

Davidson, R. J., Lewis, D. A., Alloy, L. B., Amaral, D. G., Bush, G., Cohen, J. D., & Peterson, B. S. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry*, 2002. 52(6): p. 478-502

Doksat, M. K., & Aslan, S. Tekrarlanan transkranial manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. In *Yeni Symposium* 2006;44(2):92-99.

Dönmez L, Dedeoğlu N, Özcan E. Sağlık Ocaklarına Başvuranlarda Ruhsal Bozukluklar. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11:198-203.

Drevets, W.C., J.L. Price, and M.L. Furey, Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 2008. 213(1-2): p. 93-118.

Drevets, W.C., *Orbitofrontal cortex function and structure in depression*. Ann N Y Acad Sci, 2007. 1121: p. 499-527

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 1992. 12(9): p. 3628-41.

Eker, E. Yeme Bozukluğu Hastalarının Bağlanma Paternlerinin Depresyon ve İntihar Davranışı İle Korelasyonu, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, 2014.

Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara 1998.

Fawcett, J., Scheftner, W., Clark, D., Hedeker, D., Gibbons, R., & Coryell, W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry*, 1987. 144(1): p. 35-40.

Feldner MT, Babson KA, Zvolensky MJ. Smoking, Traumatic Event Exposure and Post Traumatic Stress: A Critical Review of the Empirical Literature. *Clinical Psychology Review* 2007; 27(1):14-45.

Fitzgerald, P.B., et al., A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006. 9(6): p. 655-66.

Galletly, C., et al., A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychol Med*, 2012. 42(5): p. 981-8.

Galynker, I. I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E., & Sersen, D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med*, 1998. 39(4): p. 608-12.

Gershon A, D.P., Grunhaus L. *Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Am J Psychiatry* 2003;160(5):835-45.

Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014;1327(1), 79.

Hadley, D., et al., Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT*, 2011. 27(1): p. 18-25.

Hamilton M. A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;23:56-62.

Heslin M, Desai R, Lappin JM, Donoghue K, Lomas B, Reininghaus U et al. Biological and Psychosocial Risk Factors for Psychotic Major Depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2016;51(2):233-45.

Hizli Sayar G, Ozten E, Tan O, Tarhan N. Transcranial magnetic stimulation for treating depression in elderly patients, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:501-504.

Hoepfner, J., Padberg, F., Domes, G., Zinke, A., Herpertz, S. C., Großheinrich, N., & Herwig, U. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010. 260(3): p. 197-202.

Holtzheimer P, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 2001;35(4), p.: 149-169.

Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010 Apr;3(2):95-118.

Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. A., & Pascual-Leone, A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 2010;(45), e2345.

Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin Ve Yaşlılarda Depresif Ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Rotatıp Kitapevi; 2013.

Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Golden Medya, Ankara, 2009; s.:129-144

Jhanwar, V.G., R.J. Bishnoi, and M.R. Jhanwar, *Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression*. Indian J Psychol Med, 2011. 33(1): p. 92-6.

Joska JA, Stein DJ. Mood Disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, Eds. Textbook of Psychiatry. 5th ed. Washington, DC: The American Psychiatric Publishing; 2008:457-504.

Kaplan HI, Sadock J. Klinik Psikiyatri. Nobel Tıp Yayınevi; 2004.

Karamustafalıoğlu O. Temel ve Klinik Psikiyatri, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2018.

Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel bir Bakış. Klinik Psikiyatri 2007;10(Ek 6):3-10

Kavakçı Ö, Bilici M, Çam G, Ülgen M. Trabzon İlinde Elli Beş Yaşından Büyüklerde Depresyon ve Bilişsel Bozulma Yaygınlığı. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2011;12:258-265

Kayahan B, Altıntoprak E, Karabilgin S, Öztürk Ö. 15-49 Yaşları Arasındaki Kadınlarda Depresyon Prevalansı ve Depresyon Şiddeti Arasındaki İlişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003;4(4):208-19.

Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, Holsboer F. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. European Journal of Neuroscience, 2000;12: 3713-3720.

Keskin A, Ünlüoğlu İ, Bilge U, Yenilmez Ç. Ruhsal Bozuklukların Yaygınlığı, Cinsiyetlere göre Dağılımı ve Psikiyatrik Destek Alma ile İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2013;50:344-51.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289 (23): 3095-105.

Khodayari A, Reilly J, Hasey G, DeBruin H, MacCrimmon D. Using pre-treatment electroencephalography data to predict response to transcranial magnetic stimulation therapy for major depression. Paper presented at: 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; August 30–September 3, 2011; Boston, MA.

Kılınç S, Torun F. Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. Dirim Tıp Gazetesi 2011;186(1): 39-47.

Klerman, G.L. (1980). Overview of affective disorders. In: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Company

Knoch, D., Treyer, V., Regard, M., Müri, R. M., Buck, A., & Weber, B. Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. Neuroimage, 2006. 31(2): p. 641-8.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003;2(3):145-156

Koenigs, M. and J. Grafman, The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav Brain Res, 2009. 201(2): p. 239-43.

Kringelbach, M.L. and E.T. Rolls, The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*, 2004. 72(5): p. 341-72.

Langguth, B., Wiegand, R., Kharraz, A., Landgrebe, M., Marienhagen, J., Frick, U., and Eichhammer, P. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett*, 2007. 28(5): p. 633-8.

Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook IA, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res*. 1999;90:125-140.

Loo, C.K. and P.B. Mitchell, A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*, 2005. 88(3): p. 255-67.

Lorant V, Croux C, Weich S et al. Depression and Socio-Economic Risk Factors: 7-Year Longitudinal Population Study. *British Journal Of Psychiatry* 2007; 190: 293- 298.

Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157:98–112.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability, *Experimental Brain Research*, 2000;133(4): 425-430

Mayberg, H.S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 2003. 65: p. 193-207.

Mcintosh AM, Sussmann J, Goodwin GM. Mood Disorder. In: Johnstone EC, Owens DC, Lawrie SM, Mcintosh AM, Sharpe M, Eds. *Companion to Psychiatric Studies*. 8th Ed. Edinburgh: Elsevier; 2010:427-452.

Melamed E, Lavy S, Portnoy Z, Sadan S, Carmon A. Correlation between regional cerebral blood flow and EEG frequency in the contralateral hemisphere in acute cerebral infarction. *J Neurol Sci*. 1975;26:21-27.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 1980;285-762

Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 2008;11(3):3-18.

Metin B, Metin SZ. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda transkraniyel manyetik uyurım kullanımı. *Türkiye Klinikleri*, 2017;10(2):125.

Mevsim V, Yılmaz O. Birinci Basamakta Depresyon Tanı ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Family Medicine-Special Topics* 2017;8(1):21-8.

Michaud CM, Murray CJL, Bloom PB. Burden of Disease-Implications for Future Research. *JAMA* 2001;285(5):535-9.

Mitchell J, Trangle M, Degnan B, Gabert T, Haight B, Kessler D et al. Adult Depression in Primary Care. Institute for Clinical Systems Improvement (Internet) 2016 March (cited 02.01.2020);1-132. Available from: <https://www.icsi.org/guideline/depression/>

Muller, M.B., et al., Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(2): p. 205-15.

-Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin

mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain, *Neuropsychopharmacology*, 2000;23: 205-215

Mykletun A, Overland S, Aaro LE, Liabo HM, Stewart R. Smoking in Relation to Anxiety and Depression: Evidence from a Large Population Survey: The HUNT Study. *European Psychiatry* 2008;23(2):77-84.

Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 2010;169(1), 415-421.

Nutt, D. J., Davidson, J. R., Gelenberg, A. J., Higuchi, T., Kanba, S., Karamustafalıoğlu, O., and Zhang, M. International consensus statement on major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 2010;71(suppl E1), 8-8.

Ocaktan ME, Özdemir O, Akdur R. Birinci Basamakta Ruh Sağlığı Hizmetleri. *Kriz Dergisi* 2004;12(2);63-73.

Oğuzhanoglu NK. Tıbbi Durumlar ve Depresyon. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2001;3:116-25.

Ongur D, P.J., organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex* 2000; p. 10(3):206–19.

Ostler K, Thompson C, Kinmonth AL, Peveler RC, Stevens L, Stevens A. Influence of Socioeconomic Deprivation on the Prevalence and Outcome of Depression in Primary Care: The Hampshire Depression Project. *The British Journal of Psychiatry* 2001;178(1):12-7.

Öner N. Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler Bir Başvuru Kaynağı. Üçüncü Baskı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. İstanbul 1997: 13-20

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117:847-858.

Pascual-Leone A, Wagner T. A brief summary of the history of noninvasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007;9(1): 527-65

Paus, T., M.A. Castro-Alamancos, and M. Petrides, Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, 2001. 14(8): p. 1405-11.

Paus T, Barrett J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: Implications for repetitive TMS treatment of depression. *Journal of Psychiatr Neuroscience*, 2004;29(4):268-279.

Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms, *Progress in Neurobiology*, 2011;93 (1): 59-98

Pizzagalli, D.A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 2011. 36(1): p. 183-206.

Ridding M, R.J., Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? . *Nat Rev Neurosci* 2007;8(7):559-67

Rihmer Z, Angst J. Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. In: Sadock B, Sadock V, Eds. Aydın H, Bozkurt A, Çeviri Editörleri. Türkçe Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook Of Psychiatry. 8. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 2007: 1575-82.

Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Diiorio R, Hallett M. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic

principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*, 2015;126(6): 1071-1107

Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques In transcranial magnetic stimulation, Humana Press, New York, NY. 2014; p. 3-13

Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E. Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2006;31(9): 1841– 1853

Sachdev PS, McBride, R, Loo C, Mitchell PM, Malhi GS, Croker V. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats, *Biological psychiatry*, 2002;51: 474-479

Sackeim HA, Prohovnik I. Brain imaging studies of depressive disorders. In: Mann JJ, Kupfer DJ, eds. *The Biology of Depressive Disorders, Part A: A Systems Perspective*. New York, NY: Plenum; 1993:205-258.

Sadock BJ, S.V., *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. B.A. Aydın H. 2007, İstanbul: Güneş Kitabevleri. 1559-1800

Sağduyu A, Ögel K, Özmen E, Boratav C. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2000; 11(1): 3-16.

Schonfeldt-Lecuona, C., et al., *The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression*. *Neurophysiol Clin*, 2010. 40(1): p. 37-43.

Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. *The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression*, *Clinical Neurophysiology*, 2010;40(1): 37-43

Schutter, D.J. 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): p. 65-75.

Schutter, D.J., Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*, 2010. 40(11): p. 1789-95.

Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*, 2003;77(2):97-108

Sertöz ÖÖ. Kanserde Psikoterapi Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*. 2012;5(1):27-32.

Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging, *European Journal Neuroscience*, 2012;35: 805-825

Siu AL. Screening for Depression in Adults. *JAMA*. 2016;315(4):380-387.

Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000. 48(12): p. 1133-41

Speer MA, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48:1133-1141.

Szuba, M. P., O'Reardon, J. P., Rai, A. S., Snyder-Kastenber, J., Amsterdam, J. D., Gettes, D. R., ... & Evans, D. L. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*, 2001. 50(1): p. 22-7.

Tarhan N, Sayar GH, Tan O, Kağan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Clin EEG Neurosci*. 2012;43:279-284.

Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:426-435.

Thomas, J., Al-Mesaabi, W., Bahusain, E., & Mutawa, M. The relationship between taste sensitivity to phenylthiocarbamide and anhedonia. *Psychiatry research*, 2014;215(2), 444-447.

Triggs, W. J., Ricciuti, N., Ward, H. E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W. K., ... & Nadeau, S. E. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res*, 2010. 178(3): p. 467-74.

Toft T, Fink P, Ornbol E, Christensen K, Frostholm L, Olesen F. Mental Disorders in Primary Care: Prevalence and Co-Morbidity Among Disorders: Results from the Functional Illness in Primary Care (FIP) Study. *Psychological Medicine* 2005, 8 (11), 75-84.

Topuzoğlu A, Binbaya T, Ulaş H, Elbi H, Aksu Tanık F, Zağlı N ve ark. The Epidemiology of Major Depressive Disorder and Subthreshold Depression in Izmir, Turkey: Prevalence, Socioeconomic Differences, Impairment and Help-Seeking. *Journal of Affective Disorders* 2015;181;78-86

Vaidya, V.A., R.M. Terwilliger, and R.S. Duman, Role of 5-HT_{2A} receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1999. 262(1): p. 1-4.

Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annual Reviews*, 2007;9,:527-565

Yalçın BM, Öztürk Ö. Birinci Basamakta Major Depresif Bozukluğa Yaklaşım. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2016;10(4): 250-258

Yalvaç HD. Depresyonun Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi Psychiatry Special Topics* 2012;5(2):7-13.

Yıldırım E, Tan MN. Depresyonda Risk Faktörleri, Belirti ve Bulgular. *Türkiye Klinikleri Dergisi Aile Hekimliği-Special Topics* 2017;8(1):15-20

Yöney H. Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Psikiyatrik Uygulamaları, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001;12(4):293-300

Yüksel İ. İşsizliğin Psikososyal Sonuçlarının İncelenmesi (Ankara Örneği). *C.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi* 2003;4(2): 21-38

Zaman R, Thind D, Kocmur M. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neuro Endocrinology Letters*, 2008;29.:147-160