

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİ ALAN
DEPRESYONLU BİREYLERDE ELEKTROENSEFALOGRAFİ
VERİLERİNİN PERMÜTASYON LEMPEL-ZIV KOMPLEKSİ
YÖNTEMİ İLE TESPİTİ

ASLIHAN ÇAĞLAN

KOCAELİ 2024

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİ ALAN
DEPRESYONLU BİREYLERDE ELEKTROENSEFALOGRAFİ
VERİLERİNİN PERMÜTASYON LEMPEL-ZIV KOMPLEKSİ
YÖNTEMİ İLE TESPİTİ**

ASLIHAN ÇAĞLAN

Prof.Dr. ARİF ÖZKAN
Danışman, Kocaeli Üniv.

.....

Doç. Dr. TALİP ÇELİK
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

.....

Prof.Dr. Halil ATMACA
Jüri Üyesi, Kocaeli Sağlık ve Tek. Üniv.

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 26.06.2024

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez/proje çalışmada,

- Bu tezin/projenin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu,
- Çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı,
- Bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğim ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi,
- Bu çalışmanın Kocaeli Üniversitesi'nin abone olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun olduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Tezin/Projenin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez/proje çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

☒ Bu tez/proje çalışmasının herhangi bir aşaması hiçbir kurum/kuruluş tarafından maddi/alt yapı desteği ile desteklenmemiştir.

☐ Bu tez/proje çalışması kapsamında üretilen veri ve bilgiler

..... tarafından.....no'lu proje kapsamında maddi/alt yapı desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Aslıhan ÇAĞLAN

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/projemin tamamını veyaherhangi bir kısmını, basılı ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda belirtilen koşullarla kullanıma açma izninin Kocaeli Üniversitesi'ne verdiğimi beyan ederim. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin/projemin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanımı bana ait olacaktır.

Tezin/projenin kendi özgün çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin/projenin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslimetmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezimaşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/ Kocaeli Üniversitesi Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- ☐ Enstitü yönetim kurulu kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- ☐ Enstitü yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir.
- ☒ Tezim/projem ile ilgili gizlilik kararı verilmemiştir.

.....

Aslıhan ÇAĞLAN

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda ve yüksek lisans öğrenimim boyunca her daim maddi ve manevi destekçim olan anneme teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında gösterdiği yardımlardan ve görüşlerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Arif ÖZKAN'a içten dileklerimle teşekkür ederim.

Haziran 2024

Aslıhan ÇAĞLAN



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Depresyon.....	2
1.1.2. Depresyonun İlaçla Tedavisi	3
1.1.3. Depresyonun Diğer Tedavi Yöntemleri	6
1.2. Elektroensefalografi.....	7
1.2.1. EEG Dalga Formları	7
2. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON.....	9
2.1. TMS Çalışma Prensibi.....	10
2.1.1. Uyarıcı Bobinlerin Tasarımı.....	11
2.2. TMS Çeşitleri.....	13
2.2.1. Derin Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (dTMS).....	13
2.2.2. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rtTMS).....	15
2.3. TMS Parametreleri	15
2.3.1. Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP)	16
2.3.2. Motor Uyarı Eşiği (MUE)	16
2.4. TMS ile Tedavi Edilebilen Hastalıklar	16
2.4.1. TMS İle Depresyon Tedavisi.....	16
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	19
3.1. MATLAB	19
3.2. Yöntem	20
3.3. EEG Kayıtları.....	22
3.3.1. Verilerin Analizi.....	23
3.3.2. Lempel-Ziv Kompleksi (LZC)	23
3.3.3. Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi (PLZC).....	24
3.4. EEG Veri Ön İşleme.....	25
3.5. TMS-EEG Verilerine Permütasyon Lempel-Ziv Karmaşıklığı Uygulanması.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Bulgular	28
4.2. İstatiksel Analiz.....	29
4.3. Tartışma	31
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER	39
ÖZGEÇMİŞ.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Nörotransmitter madde salınımı.....	1
Şekil 1.2.	Antidepresanların etki şeması	4
Şekil 1.3.	Antidepresanların sinapslardaki rolü	4
Şekil 1.4.	Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri etki mekanizması.....	5
Şekil 1.5.	Bilateral ve unilateral EKT elektrot yerleşimi	6
Şekil 1.6.	EEG Elektrot yerleşimi.....	7
Şekil 1.7.	Delta Dalgası.....	8
Şekil 1.8.	Teta Dalgası	8
Şekil 1.9.	Alfa Dalgası	8
Şekil 1.10.	Beta Dalgası	8
Şekil 2.1.	TMS Çalışma Şeması	9
Şekil 2.2.	(A) TMS Prensibi,(B) TMS Cihazı Ekipmanları	10
Şekil 2.3.	TMS Cihazı Bobini Yerleşimi	11
Şekil 2.4.	Manyetik Stimülatörün Prensibi.....	12
Şekil 2.5.	A) Çok Katmanlı Silindir Bobin B) Düz Çok Katmanlı Disk Bobini C)Uzun Tek Katmanlı Silindir Bobini.....	13
Şekil 2.6.	TMS'deki H1 bobini.....	14
Şekil 2.7.	Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon	15
Şekil 2.8.	Normal ve depresyona sahip hastaların beyin PET görüntüsü	17
Şekil 2.9.	Çeşitli TMS Uygulamaları.....	18
Şekil 3.1.	MATLAB Logosu	19
Şekil 3.2.	MATLAB R2015a sürümünün çalışma sayfası	20
Şekil 3.3.	(a) Normal bir birey EEG sinyali,(b) Depresyon tanısı almış bir bireyin EEG Sinyali.....	22
Şekil 3.4.	TMS-EEG verisinin MATLAB'a yüklenmesi	22
Şekil 3.3.	(a) Normal bir birey EEG sinyali,(b) Depresyon tanısı almış bir bireyin EEG Sinyali.....	22
Şekil 3.5.	(A) PLZC için $m=3$ $\tau=1$ seçildiği durumda oluşabilecek motifler (B) τ 'nın farklı değerler için oluşabilecek motifler.....	23
Şekil 3.6.	66 kanallı EEG elektrot yerleşimi	26
Şekil 3.7.	P4 elektrodundan iki durum için 20 kişinin kaydedilmesi	26
Şekil 3.8.	PLZC_Veri dosyasının oluşturulması	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Durum6(dinlenme) ve Durum4(TMS uygulaması) PLZC analizi.....	29
Tablo 4.2.	Verilerin Normallik testi.....	30
Tablo 4.3.	Wilcoxon testi	30
Tablo 4.4.	Wilcoxon testi sonucu	30



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: yanılma payı
E	: elektromotor kuvvet
F	: manyetik akı
I	: bobindeki akım
kΩ	: kilo ohm
L	: bobin endüktansı
<i>l</i>	: bobin uzunluğu
τ	:Tau
t	: zaman
μ	: bobin çekirdeğinin geçirgenliği
N	: bobindeki sarım sayısı
<i>r</i>	: bobin yarıçapı
S	: bobin genişliği

Kısaltmalar

ApEn	: Yaklaşık Entropi
DASS-21	: Depresyon-Anksiyete Stres Ölçeği-21
dTMS	: Derin Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
EEG	: Elektroensefalogram
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
FDA	: Food and Drug Administration(Gıda ve İlaç Dairesi)
LZC	: Lempel-Ziv Kompleksi
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MUE	: Motor Uyarı Eşiği
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
MR	: Manyetik Rezonans
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences(Sosyal Bilimler İstatistik Programı)
SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
TMS	:Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
tTMS	: Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
PLZC	: Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi

TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİ ALAN DEPRESYONLU BİREYLERDE ELEKTROENSEFALOGRAFİ VERİLERİNİN PERMÜTASYON LEMPEL-ZIV KOMPLEKSİ YÖNTEMİ İLE TESPİTİ

ÖZET

TMS (Transkranial Manyetik Stimülasyon) uygulaması FDA onaylı, nörolojik ve psikolojik rahatsızlıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. TMS uygulaması anında, manyetik salınımdaki titreşimler elektrokimyasal bir yapıya sahip olan insan beyninde acısız elektrik akımlar oluşturur. Bu akımlar, depresyonu aktif eden ya da inaktif beyin bölgesindeki sinir hücrelerini uyarır ve dolayısıyla insanın psikolojik durumunu uyarır. Beyin stimülasyonundan sonra beyin aktivitesini değiştirir ve ruh halini iyileştirerek, depresyon için bir tedavi yöntemi olur. Elektroensefalografi (EEG) sinyalleri depresyona sahip bireyler ile sağlıklı bireyler arasında farklılık göstermektedir. Depresyon tanısı almış bireylerin kantitatif EEG sinyallerinde belirli bir düzen olduğu fakat normal sağlıklı bireylerde daha karmaşık olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada TMS tedavisi tamamlanmamış olan depresyon hastalarının EEG sinyalleri ile TMS tedavisinden sonraki EEG sinyallerinin Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi yöntemiyle incelenmesini amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin Aktivitesi, Elektroensefalografi, Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi, Transkranial Manyetik Stimülasyon.

DETERMINATION OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY DATA IN DEPRESSED INDIVIDUALS RECEIVING TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION THERAPY BY PERMUTATION LEMPEL-ZIV COMPLEX METHOD

ABSTRACT

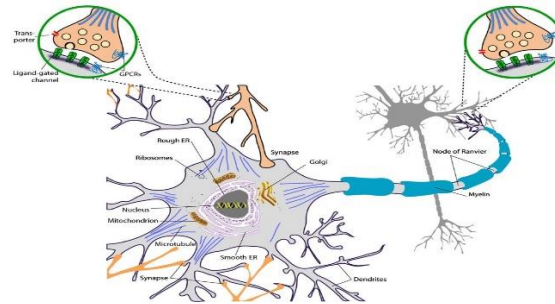
TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) application is an FDA approved treatment method used in neurological and psychological disorders. At the moment of TMS application, the vibrations in the magnetic oscillation create painless electric currents in the human brain, which has an electrochemical structure. These currents stimulate the nerve cells in the depression-active or inactive brain area and thus stimulate the psychological state of the person. After brain stimulation, it changes brain activity and improves mood, making it a treatment for depression. Electroencephalography (EEG) signals differ between depressed and healthy individuals. In previous studies, it has been found that there is a certain pattern in the candidate EEG signals of individuals diagnosed with depression, but it is more complex in normal healthy individuals. In this study, it was aimed to investigate the EEG signals of depressed patients with incomplete TMS treatment and the EEG signals after TMS treatment with the Permutation Lempel-Ziv Complex method.

Keywords: Brain Activity, Electroencephalography, Permutation Lempel-Ziv Complex, Transcranial Magnetic Stimulation.

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 500 milyon insan psikolojik rahatsızlıklara sahiptir. Depresyon da bu psikolojik rahatsızlıklardan en sık görülenidir(Śniadach ve diğ., 2021). Türkiye'deki sağlık enstitüsü verilerine göre de 15 yaş üstü bireylerde en sık rastlanan hastalıkların %11'ini depresyon oluşturmaktadır(Medeni et al., 2020). Depresyon tedavi edilmediğinde ölümcül olabilecek kadar tehlikeli bir rahatsızlıktır. Günümüzde depresyonun birçok tedavisi bulunmaktadır. Depresyon; ilaç tedavisi,psikoterapi,EKT(Elektrokonvülsif Terapi), TMS(Transkraniyal Manyetik Stimülasyon) ve beslenme-uyku düzeni, egzersiz gibi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Tedavi yöntemi; bireyin depresyonun şiddeti, yaşı ve özel gereksinimlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Antidepresanlar bugün Türkiye'de ilk akla gelen tedavi yöntemlerindendir. Ancak kronik depresyona sahip yaklaşık 1 milyon insanın depresyon tedavisinde ilaçlar işe yaramamaktadır. Psikoaktif ilaçların tedavisinde sinirsel aktivite kimyasal olaylarla düzenlenmektedir(Moore ve diğ., 2006).

Depresyon serotonin adı verilen nörotransmitter maddenin beyindeki sinyal iletimindeki bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Fluoksetin de serotoninin tekrardan emilmesini engelleyerek nörotransmitterin birikmesi sağlanarak nöronlar arasındaki iletişimi tekrardan sağlamaktadır. Bu ilaçların kullanımındaki dezavantajlardan biri beyindeki tüm sinir iletimi kimyasal olaylarla gerçekleştiği için sadece depresyona ait bölgenin etkisi dışında diğer bölümlerinde etkilenmesi muhtemeldir. Bunun dışında her bireyin beyindeki kimyasal aktivitesi aynı olmadığı için tek tip ilaç kullanımı doğru bir yöntem olmamaktadır. Bu nedenle tedavi yönteminde ilaçlarla tedavi edilemeyen depresyonun TMS cihazı ile tedavisinin etkisi araştırılmıştır(Harris & Reynell, 2017).



Şekil 1.1. Nörotransmitter madde salınımı (Ünal,2024)

1.1.Depresyon

Depresyon; bireyin ruh halini, düşünme yetisini, fiziksel sağlığını olumsuz bir şekilde etkileyen mental bir sağlık sorunudur. Bireyin günlük yaşamını kötü etkileyerek zorlaştırmaktadır. Depresyon tek bir nedene bağlı olmayabilir. Birden fazla faktörün bir araya gelmesiyle veya baskın bir nedenle ortaya çıkabilir. Bu faktörlerin arasında beyindeki kimyasal dengenin bozulması, çevresel faktörler, stres, genetik faktör gibi etmenler bulunabilir. Kimyasal dengenin bozulması beyindeki sinyal iletimi ile ilişkilendirilmektedir. Sinir iletimi aksiyon potansiyeli oluşumuyla gerçekleşmektedir. Aksiyon potansiyeli, eşik şiddetli bir uyarının sinir hücresine gelmesiyle hücreyi depolarizasyon konumuna getirerek sinyal iletimini başlatır. Bunun sonucunda sinaps hücresinin içi hücre dışına göre daha pozitif yüklenir. Aksiyon potansiyeli, akson boyunca ilerleyerek sinaptik keselerde iken buradaki nörotransmitter maddeler sinaptik boşluğa ekzositoz yoluyla salınır. Bu maddeler, zarda kendine özgü olan reseptörlere bağlanarak uyarım gerçekleştirirler. Örneğin; serotonin reseptörleri serotonin moleküllerini alır. Her zaman uyarma olmaz, buna da inhibisyon adı verilir. Nöron uyarıldığı zaman aksiyon potansiyeli başlar ve iletilir. Depresyonda bu nörotransmitterlerle alakalı sorunların yaşanmasından dolayı kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterler depresyonla ilişkilendirilmektedir(Sullivan ve diğ., 2013).

Dopamin, depresyon durumunu ve insanın ruh haliyle ilişkilendirilebilecek maddelerden biridir. Parkinson ve şizofreni de buna dahil olmak üzere beyni etkileyen bazı hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır. Bizi motive eden ve takviye edici duygular yaratır. Azalan dopamin etkisinin bazı bireylerde depresyon oluşturacağı yönünde bilimsel kanıtlar da vardır(*Happy or SAD: The Chemistry behind Depression*, n.d.).

Nöroepinefrin ise sinir hücreleri arasındaki sinirsel iletimin aktarılmasında rol oynamaktadır. 1960 yıllarında Joseph J. Schildkraut bazı bireylerde depresyonun nöroepinefrinin az bulunmasından kaynaklı ortaya çıktığını öne sürmüştür(Schildkraut, 2006).

Diğer bir nörotransmitter ise serotoninidir. Serotoninin ruh halini düzenlemesi dışında vücutta birçok farklı görevi bulunmaktadır. Duygu ruh halini düzenlemede etkili olan

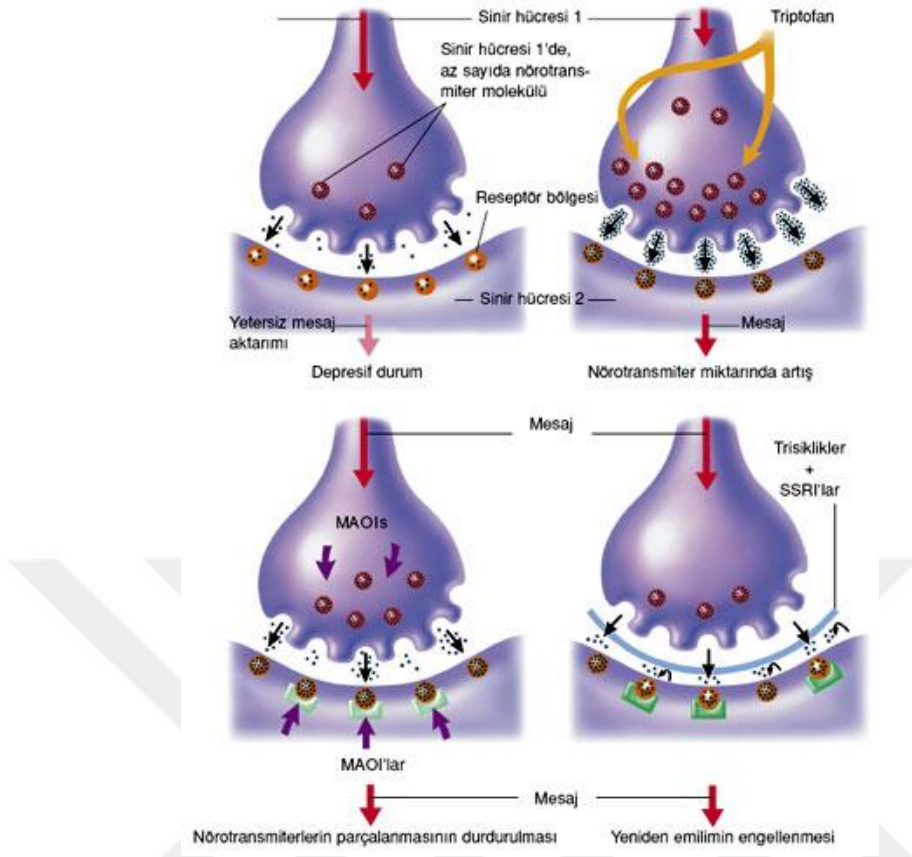
serotonin depresyonla da direkt olarak bağlantılıdır. Bu nedenle Prozac ve diğer serotoninin geri alımını inhibitörleri gibi antidepresan ilaçlarından yer almaktadır(Bamalan ve diğ., 2023).

1.1.2.Depresyonun İlaçla Tedavisi

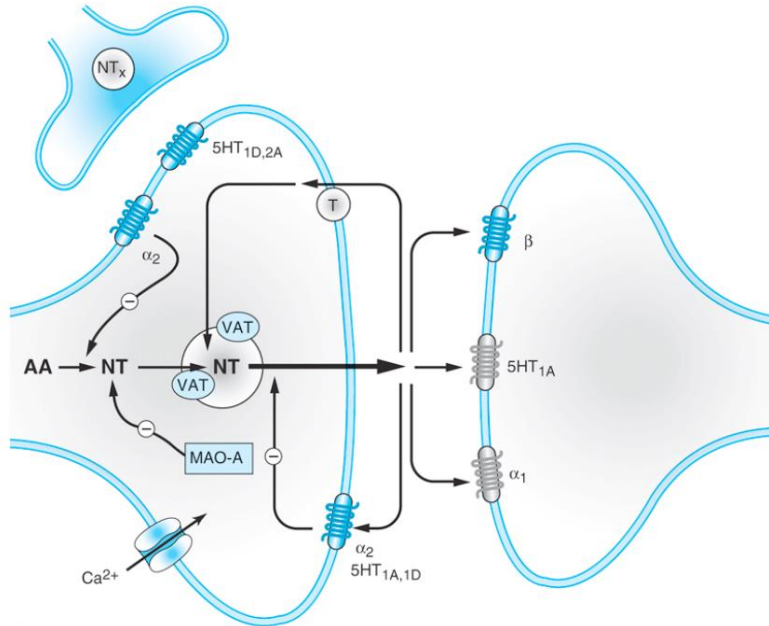
Tedavisi mümkün olan depresyon için terapi yöntemleri ve ilaç tedavisi ya da ikisinin bir arada kullanımı mevcuttur. Her birey için farklı şekilde gelişebilmektedir. Bu nedenle kişinin yaşam öyküsü burada ön planda tutulmaktadır. Klinik depresyonu tedavi etmede antidepresanlar kullanılmaktadır. Antidepresanlar sinaps iletimindeki bozuklukları kimyasal yolla tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Antidepresanların farklı çeşitleri mevcuttur. Bu antidepresanlar serotonin, dopamin ve nöroepinefrin düzeylerini etkileyerek çalışmaktadır. Kullanılacak ilaç ve depresyonun uygun tedavisi için öncelikle uygun tanı koyma ve uygun tedavi yöntemini belirlemek gerekmektedir. Depresyonun tanı yöntemlerinden olan Depresyon-Anksiyete Stres Ölçeği 21 (DASS21) kliniklerde depresyon olgusunu tanımlamak için kullanılan 21 maddelik bir ölçektir. DASS-21 güvenli ve geçerli bir ölçek olup test sonucunda korelasyon katsayısına göre depresyon 0.68 olarak hesaplanmış ve skorun 0-6 arası düşük, 7-14 arası orta ise 15-21 arası yüksek değerler olarak tanımlanmıştır(Demir & Kumcağız, 2020).

Depresyon tanısı hastaya konulduktan sonra tedavi için direkt olarak antirepresan başlanamamaktadır. Tedavide akut ve sürdürüm olmak üzere iki faz bulunmaktadır. Akut fazı tedavinin ilk 6-12 haftasını kapsamaktadır. Bu faz aşamasındaki hastanın semptomlarının azalması beklenmektedir. Bu haftalar içerisinde hastaya eğitim verilip uygun tedavi sonrası tedaviye yanıtı değerlendirilir. Diğer fazda ise olumlu iyileşme göstermeyen hastalarda 6 ay veya daha uzun süreli kullanacağı ilaçları hakkında bilgilendirme yapılır ve ilaçların yan etkileri kontrol edilir.

Bu antidepresan ilaçlar ilgili enzim ya da reseptör inhibitörlerin geri alımını engelleyerek etki göstermektedirler.

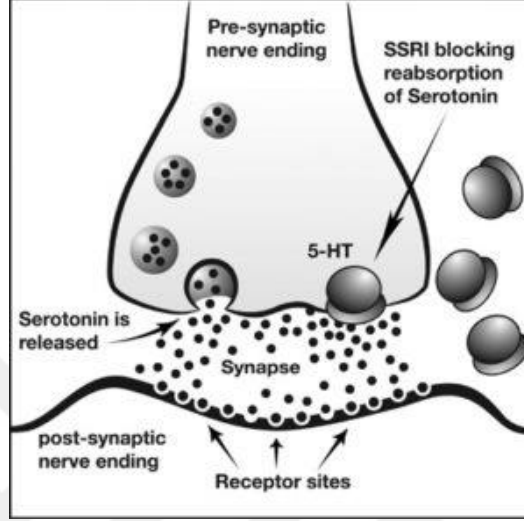


Şekil 1.2. Antidepresanların etki şeması(*İlaçlar - Wwww.Saglikpark.Com, n.d.*)



Şekil 1.3. Antidepresanların sinapslardaki rolü(Karadağ,2024)

Bu ilaçlar arasında en sık reçete edilen antidepresanlardan olan Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) serotoninin presinaptik hücreye geri taşınmasını engelleyerek rol oynamaktadır. Bu hareketle sinaptik boşluktaki serotonin konsantrasyonu artırarak postsinaptik hücrelerin uyarılma etkisini artırır(Lacasse & Leo, 2005).



Şekil 1.4. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri etki mekanizması (2024)

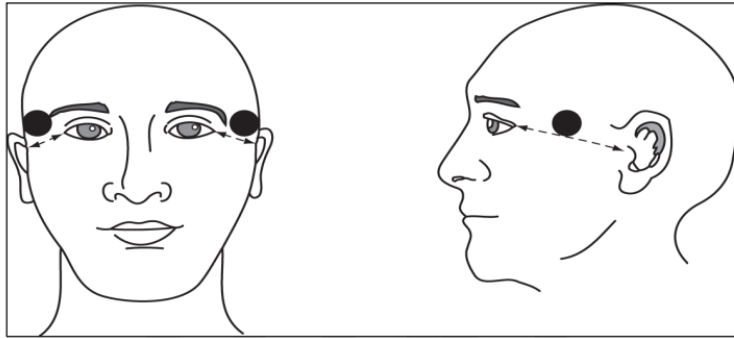
Birçok antidepresanda yan etki bulunmaktadır. Örneğin SSRI’larda hastanın motor hareketlerinde değişim, cinsel fonksiyonlarda bozukluklar, Monoamin Oksidaz İnhibitörler (MAOI) grubunda bulunanlar da ise bazı aminlerin kan basıncını yükseltmeleri sebebiyle kullanımları sınırlı olmuştur. Trisiklik Antidepresanlar (TSA) ise ağız kuruluğu, bulanık görme ve kilo artışı yan etkilerinin dışında intihar sırasında kullanımda ölümcül riski sebebiyle kullanımında yine sınırlandırmalar mevcuttur. Bu bilinen yan etkiler dışında birkaç çeşit ilacın beyin kimyasal yapısını düzenlemede yeterli olmayacağı her bireyin beyin aktivitesinin kimyasal yapısının birbirinden çok farklı ve karmaşık olması her hasta için depresyonda uygun tedavi yöntemi olmamaktadır. Bunun yanı sıra beyindeki tüm iletişim ve işleyiş elektrokimyasal yollar aracılığıyla olması ilaçların kullanımında sadece ilgili bölgenin işleyişini tedavi etmede zorlanılmakta ve bu sebeple yukarıda sayılan yan etkileri oluşturmaktadır. Tedavinin antidepresanlar ile cevap alınamayan hastalar için farklı tedavi yöntemleri araştırılması ihtiyacı duyulmuştur(Çetin, 2010).

1.1.3. Depresyonun Diğer Tedavi Yöntemleri

Depresyonun antidepresan gibi ilaç tedavi yöntemleri, psikolojik seanslar dışında tedavi yöntemleri mevcuttur. Bunlardan biri EKT (Elektrokonvulsif Terapi) yöntemidir. Diğer yöntemlerin yanı sıra kısa sürede uzun vadeli şekilde iyileşme sağlamaktadır. Ama bunların yanında yan etkileri TMS' ye göre daha fazla bulunmaktadır. Beyindeki işleyiş biyoelektrik ve biyokimyasal yollarla gerçekleşmektedir. Depresyon gibi diğer psikolojik hastalıklarda da örneğin mani, şizofreni gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi sırasında beyinde elektriksel nöbet oluşturularak biyoelektriksel aktivite yeniden düzenlenmesi hedeflenir ve tedavi sağlanır. Psikolojik hastalıkların tedavisi yıllardır tedavi edilmeye çalışılmaktadır. 19.yüzyılda bu tedavide elektroşok kullanma fikri ortaya çıkmaya başlamıştır. İlk denemeler hayvanlar üzerinde olmuş ve 1882'de Albertoni farelere bir laboratuvar ortamında deney yapmış bu deneyde elektrik akımı verilmiş olup beyin hücrelerinin uyarılmasını sağlamıştır(Tünel et al., 2012).

Elektrokonvulsif Terapi tekniği ilk kullanıldığı zamanlarda işkence yöntemi olarak görülmesi sebebiyle toplumun tepkisi arttığı için sekteye uğramıştır. Yine de zamanla elektroşok tedavisindeki gelişmeler arttıkça ruhsal bozuklukların ilaçla tedavisindeki komplikasyonların arttığı gözlemlenince tekrardan gündeme gelmeye başlamıştır. Yıllar geçtikçe tedavi yöntemi gelişmiş, yan etkileri azalmış olup şimdiki halini almıştır.

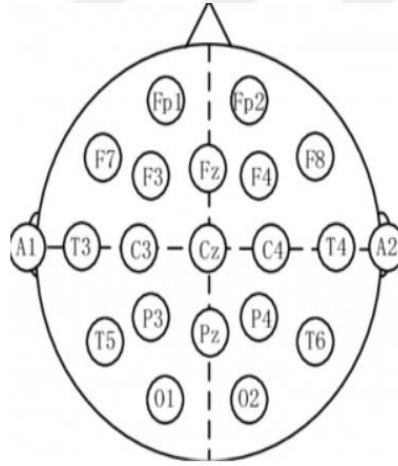
EKT tedavisinde bileteral ya da unilateralelektrot yerleşimi yapılır. Hastanın cinsiyet, yaş, kafatası kalınlığı gibi kriterler göz önünde bulundurularak elektrik akımının dozu ayarlanır. Tedaviler ortalama 7-12 seans arasında olmaktadır. Bu tedavi sırasında beyinde elektriksel aktivite yavaşlayarak sirkadiyen ritmin çalışmasını etkiler ve nöronlar arasındaki aktivasyon değişerek tedavi oluşur(İlhan Atagün et al., 2012).



Şekil 1.5. Bilateral ve unilateralelektrot yerleşimi (İlhan Atagün et al., 2012)

1.2. Elektroensefalografi

Elektroensefalografi, sağlık alanında teşhis amaçlı kullanılan beyindeki nöronların elektriksel aktivitesini kaydeden tıbbi bir cihazdır. Beyin karmaşık bir sistemdir. Günlük yaşantımız sırasında olaylara göre ve bireyin nörolojik rahatsızlığına göre beyinde farklı elektriksel dalgalar üretilmektedir. Cihaz ise bu farklı elektriksel frekanstaki dalga formlarını eř zamanlı olarak grafiksel olarak kaydeder. EEG'nin kaydedilmesi ve yorumlanması da uzman kişiler tarafından yapılmaktadır. EEG'de beyin ilgili bölgelerine yerleştirilen elektrotlar sayesinde sinyal kaydedilmektedir. Bu elektrot sayısı hastaya ve hastalığa göre değişmekte olup EEG' ler genellikle 11 ya da 21 kanallı kullanılmaktadır(nal, 2023).



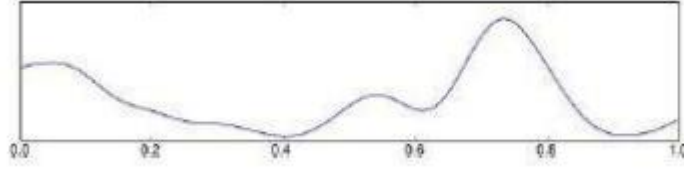
şekil 1.6. EEG Elektrot yerleşimi (şenol ,2006)

ıkan izgisel grafiğe göre normal beyin dalgaları ile anormal beyin dalgaları kıyaslanarak teşhis konulabilmektedir. Bunlar;

1.2.1. EEG Dalga Formları

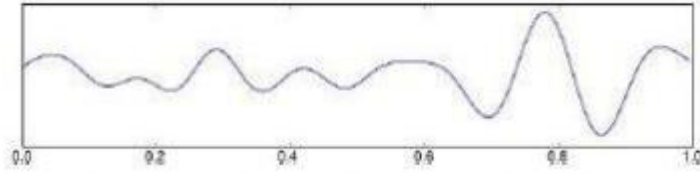
EEG'de beyin sinyalleri frekanslarına göre dört temel dalga formuyla adlandırılmıştır.

Delta Dalgaları, beyin aktivitesinin neredeyse hiç olmadığı ve kişinin derin uyku sırasında olduğu zamandaki sinyallerdir. 0-3 Hz arasında olan bu dalgalar derin uyku yani REM evresinde görülmektedir(Ünal, 2023).



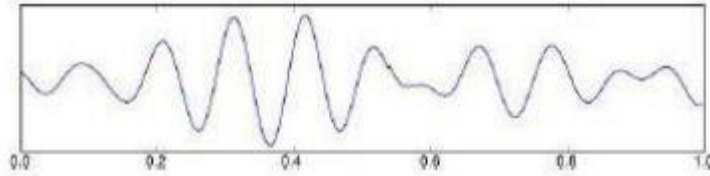
Şekil 1.7. Delta Dalgası

Teta Dalgaları, bu dalga türü rüya görme eylemi sırasında veya gergin olma durumunda oluşmaktadır ve 4-8 Hz arasındadır.



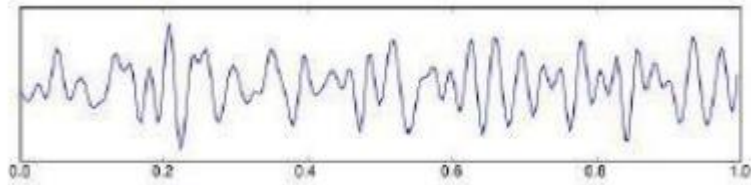
Şekil 1.8. Teta Dalgası

Alfa Dalgaları, 8-13 Hz arasında ve kişinin uyanık ve gözlerinin açık olduğu ama dinlenim halinde olduğunda alınan dalga boylarıdır.



Şekil 1.9. Alfa Dalgası

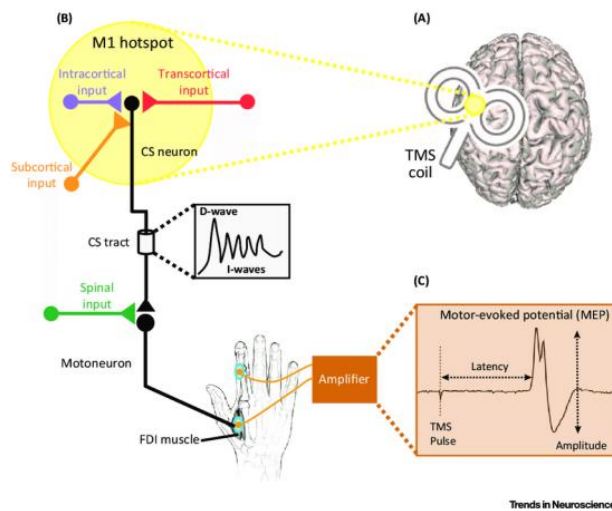
Beta Dalgaları, insan beyninin en aktif olarak kullanıldığı zamanlarda oluşan dalgalar ve 13-24 Hz arasındadır.



Şekil 1.10. Beta Dalgası

2. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON

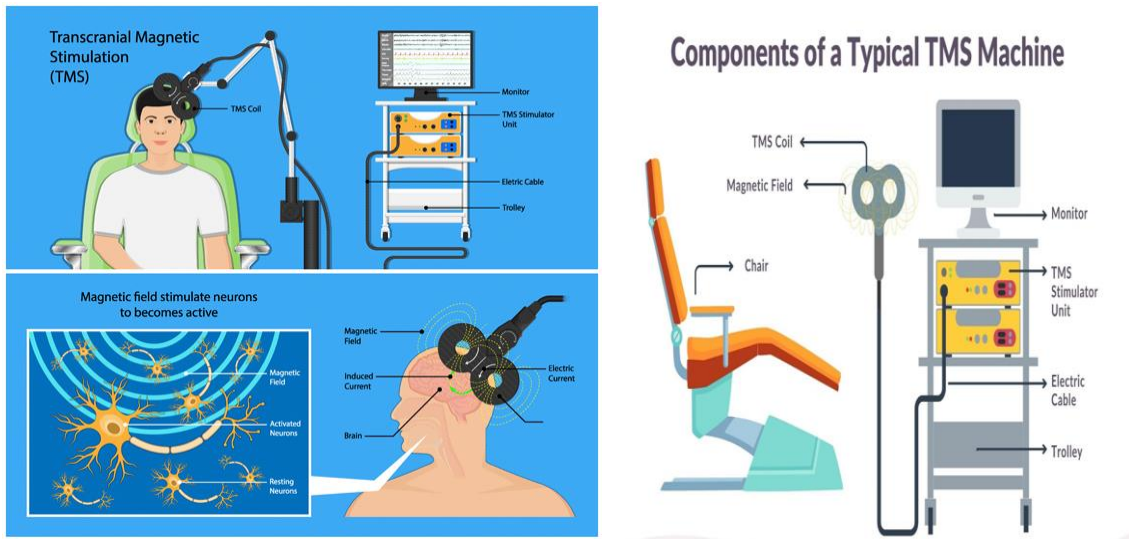
Manyetik alan prensibine göre çalışan TMS cihazının oluşturulması Faraday'ın karşılıklı indüksiyon prensibini keşfetmesine dayanır. Faraday Kanunu'nu adı verilen bu keşif manyetik alanın elektrik enerjisine, elektrik enerjisinin de manyetik alana dönüştürülme esası ile oluşturulur. Bu alandaki daha sonraki çalışma ise D'arsonval tarafından 1896 yılında gönüllü bir deneğin beyin içine manyetik alan üreten bir bobin yerleştirmesidir. Çok iyi sonuçlar ölçülemeyip, deneklerin baş dönmesi yaşayıp kıvılcımlar gördüğü tespit edilmiştir. Pollacsek ve Beer, 1902'de bu sefer beyin içine değil de kafatası üzerine konumlandırılan ve titreşimler üreten bobin yerleştirdiler. Bu, Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon' un (tTMS) ilk köklerini oluşturmuştur. Fakat yüksek frekans ve şiddetlerde kullanım izni alınamamıştır. İlk manyetik uyartım ise Klein tarafından 1959 yılında gerçekleştirilmiştir. Klein, kurbağa üzerinde yaptığı deneylerde manyetik alan etkileşimi sonucu kurbağa kasının uyarıldığını ispatlamıştır. İnsan sinirlerinin manyetik alanla ilk uyartımı da Bickford ve Fremming tarafından yapılmıştır. Bu manyetik uyartım çalışmaları bu 1900'lü yılların sonunda hız kazanmıştır(Horvath et al., 2011). Manyetik vurunun şiddeti, süresi ve şekli gibi konular üzerinde gelişmeye başlamıştır. İlk modern TMS cihazı ise İngiltere'nin Sheffield Üniversitesinde Anthony Barker tarafından geliştirilmiştir. Bu TMS cihazı beyindeki spesifik nöronları uyarabiliyordu(Manahan-Vaughan,2019).



Şekil 2.1. TMS Çalışma Şeması(Duque et al., 2017)

2.1.TMS Çalışma Prensibi

TMS, nörolojik hastalıkların tedavisi için kullanılan en az müdahale gerektiren beyin-uyarı işlemidir. Transkraniyal manyetik uyarımı, bir ameliyat veya elektrot implantasyon gerektirmez. Ayrıca anestezi gerektirmeyen bir yöntemdir. Genel olarak manyetik alan oluşturmakla ilgilidir(Rossi et al., 2009). Oluşturulan manyetik alan büyüklüğü MR' ınkinden %50 daha büyüktür. Bunu kullanan özel bobin sayesinde yapar. Ayrıca bobin TMS cihazının ana materyalidir. Bobin dairesel veya 8 şeklinde olabilmektedir. Bu bobin malzemesindeki farklılıklar manyetik darbe ve süresiyle genişliğini etkilemektedir. Ve bu uyarıcı bobin, hastanın hastalığın bulunduğu ilgili beyin bölgesine yaklaştırılarak belirli alana odaklanır. Bu sayede manyetik alan istenilen bölgede elektrik akımı oluşturur. Hastanın başına yerleştirilen elektromıknatıs hastalığa göre tedavi uygulanacak ilgili bölgeye TMS uygulandığında elektriksel alanda sinir hücrelerinde depolarizasyon meydana getirir. Bu depolarizasyon ise sinaptik iletimle beraber bağlantılı bölgelere iletilmektedir. Bu da beynin transsinaptik yollarla aktivasyonuna yol açar ve bu aktivasyon limbik sistemde bir nörondan diğer nörona iletişimi sağlayan kimyasal bir madde olan nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Nörotransmitterlerin artışı ve salınımı ile kan akışı ve glikoz metabolizması ilgili bölgede artar(*Davranışsal Sağlık Hizmetleri | İlaç Dışı Depresyon Tedavisi | NeuroStar TMS, n.d.*).



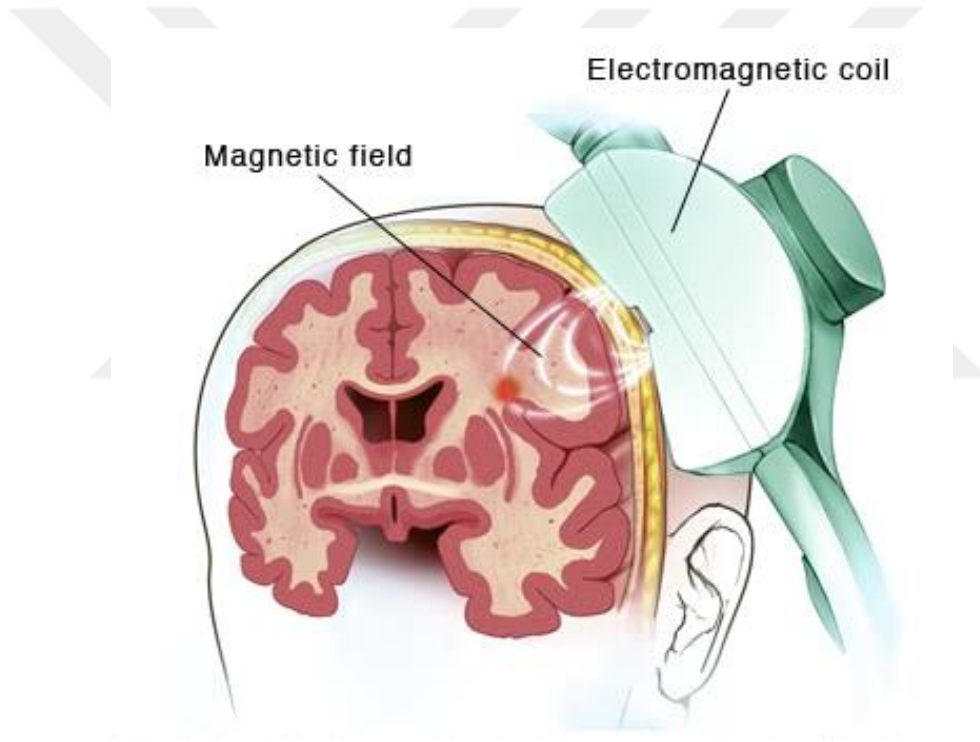
A

B

Şekil 2.2. (A) TMS Prensibi,(B) TMS Cihazı Ekipmanları(Elahi & Frechette, 2023)

2.1.1. Uyarıcı Bobinlerin Tasarımı

TMS cihazının bölümünden olan ve nöronları asıl uyaran kısım olan bobin, bilindiği üzere akım indüklemek için manyetik alan üretmektedir. Bu manyetik alan güçlü ve hızla değişebilmektedir. Manyetik alan, yüksek voltaja şarj edilen ve sonra bu bobin içerisinden boşalan kapasitör sayesinde üretilmektedir. Faraday-Henry kanuna göre devreden akım geçmesi, kapalı bir devre şeklindeki elektrik iletkenin zamanla değişen manyetik akının (F) oluşturduğu elektromotor kuvvetten kaynaklanmaktadır. Aşağıda Şekil 2.3.'te TMS cihazının bobin yeri görülmektedir.



Şekil 2.3. TMS Cihazı Bobini Yerleşimi (2024)

Bu elektromotor kuvvetin büyüklüğü manyetik akıdaki değişimin hızı ile orantılıdır. Yönü ise bundan kaynaklanan zamanla değişen manyetik alanın dF/dt ' ninin tersi şeklindedir(*PDF*) *Biyoelektromanyetizma. 1. Giriş*, n.d.). Yani;

$$E = -dF/dt \quad (2.1)$$

E = elektromotor kuvvet

F = manyetik akı

t = zaman

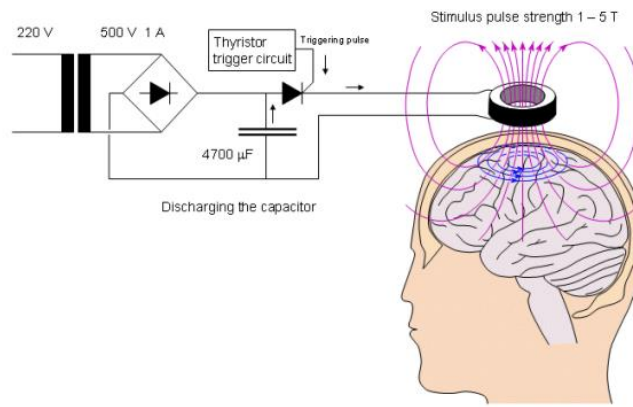
Cihazda bulunan bobinin endüktansı elektromotor kuvvetine bağlı olarak yazılabilir;

$$\mathcal{E} = -dF/dt = -L(dI/dt) \quad (2.2)$$

L = bobin endüktansı

I = bobindeki akım

Manyetik stimülasyonda kullanılan bobin tipleri için endüktans (2.3),(2.4) ve (2.5) 'te verilen denklemler ile hesaplanabilir.



Şekil 2.4.Manyetik Stimülatörün Prensibi

Çok Katmanlı Silindir Bobini

Çok katmanlı bir silindir bobinin endüktansı aşağıdaki gibidir;

$$L = \mu N^2 \cdot [(\pi r^2/l + 0.9r) - (0.3rs/l)] \quad (2.3)$$

L= bobin endüktansı

μ = bobin çekirdeğinin geçirgenliği

N= bobindeki sarım sayısı

r=bobin yarıçapı[m]

l=bobin uzunluğu[m]

s=bobin genişliği[m]

Düz Çok Katmanlı Disk Bobini

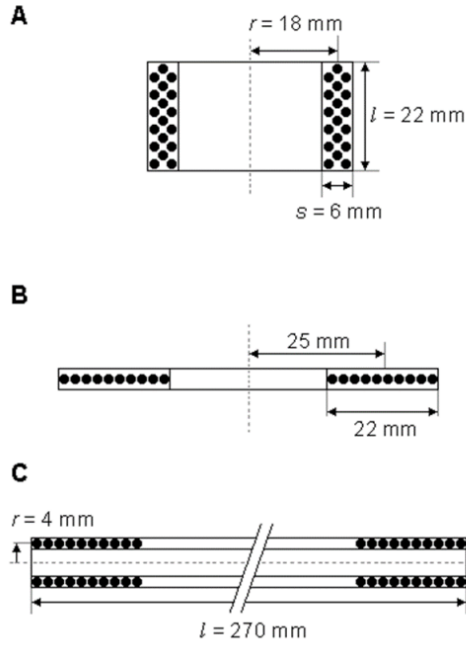
Düz çok katmanlı bir disk bobininin endüktansı ise;

$$L = \mu N^2 (\pi r^2 / 0.8r + 1.1s) \quad (2.4)$$

Uzun Tek Katmanlı Silindir Bobini

Uzun tek katmanlı silindir bobininin endüktansı şu şekildedir;

$$L = \mu N^2 (\pi r^2 / l) \quad (2.5)$$



Şekil 2.5. A) Çok Katmanlı Silindir Bobin B) Düz Çok Katmanlı Disk Bobini C) Uzun Tek Katmanlı Silindir Bobini (Oxford, 1900)

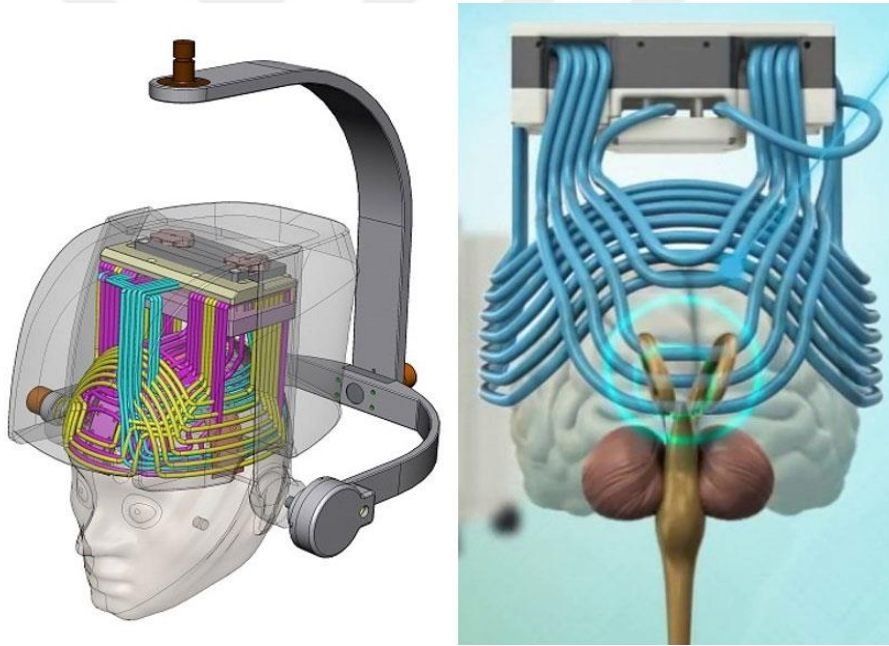
2.2 TMS Çeşitleri

2.2.1 Derin Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (dTMS)

Beynin derin yapılarına odaklanan bir TMS uygulama çeşididir. Hastalık türüne göre farklı uyarımlar yapabilmektedir. Bu tip TMS cihazı özellikle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Cihazdaki parametreler beyin daha derin yapılarına etki etmek için en yüksek manyetik alan kuvvetine ulaşması amacıyla tasarlanmıştır. Diğer TMS çeşitlerinde manyetik alan beyin dokusuna ulaştığı zaman etkisinde azalma olduğu bu nedenle derin yapılara ulaşmada ve etki etmesinde sorun yaşandığı gözlemlenmiştir.

Bu uygulama türünde kullanılan elemanlar en yüksek manyetik alan etkisi oluşturmaktadır. İçerisinde yer alan bobinlerin tasarımı sayesinde manyetik alan

uygulamasında beyne ulaşan etkiden azalma gözlemlenmemiştir. Bu özel tasarlanan bobinler H bobini olarak isimlendirilmektedir. H bobini birden çok bobinin kombinasyonu sayesinde kafatasının 4 cm içerisine erişebilmektedir. Bobinler uygulanan bölgede etkili olmaktadır. H bobinleri farklı tür hastalıklarda ilgili beyin bölgesini hedef aldıkları için farklı türleri mevcuttur. Örneğin H1 isimli bobin depresyon hastalarında kullanılmaktadır(Fitzgerald & Daskalakis, 2011). H1-bobini olarak adlandırılan TMS için üretilmiş olan bu özel bobin beyin dokusunda 4-5 cm derinliğe inmekte ve beynin medial frontal bölgesine uygulanmaktadır. Diğer bir çeşit olan H2 özel bobini ise 2-3 cm derinliğe inmektedir ve beynin medial prefrontal bölgesine uygulanmaktadır(Roth et al., 2007). dTMS uygulamasında tedavinin tamamlanması için toplam 4-6 hafta süren ortalama 5 günlük bir seans gerektirmektedir. Her seans 20 dakika sürmekte ve hasta seans sonunda günlük hayatına devam edebilmektedir.



Şekil 2.6. TMS'deki H1 bobini (Fitzgerald & Daskalakis, 2011)

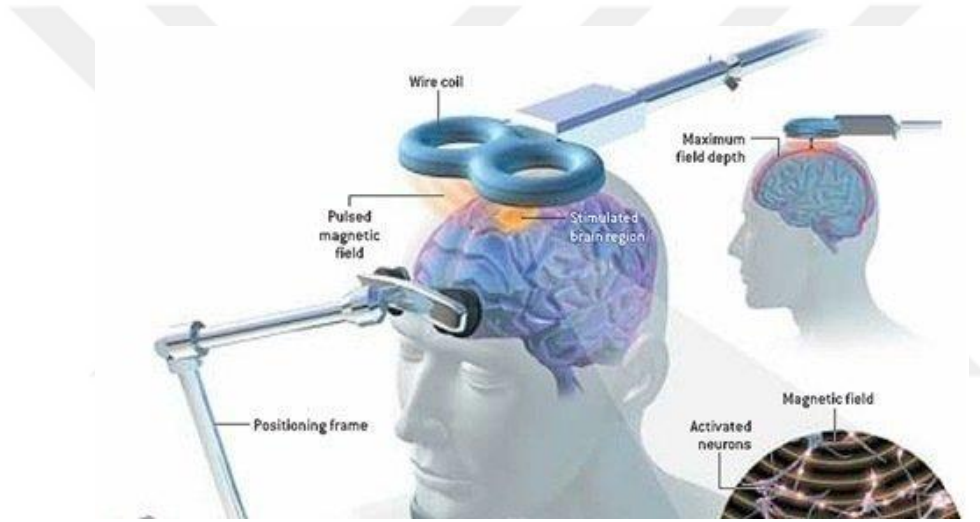
Derin TMS uygulaması ile kliniklerde tedavi edilebilen hastalıklar şunlardır;

- Obsesif kompulsif bozukluk,
- Parkinson hastalığı,
- Alzheimer Hastalığı

- Şizofreni- dirençli nöro/psikiyatrik bozukluklar
- Alkol ve sigara bağımlılığı
- Otizm-iletişim becerilerini artırmada,
- Kekemelik ve konuşma bozukluğu (González-Suñer et al., 2021).

2.2.2. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (tTMS)

TMS ile arasındaki en büyük fark, “tekrarlayan” kelimesinden doğmaktadır. Çünkü TMS uygulamasında manyetik bobinlerde polarite sabit elektromanyetik bir dalga oluştururken rTMS’de ise polarite değişim hızı sürekli artmaktadır.



Şekil 2.7. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon(Yang & Chang, 2020)

2.3. TMS Parametreleri

TMS tedavisinin bazı parametreleri mevcuttur. Hastaya göre ve duruma göre değişen uygulama frekansı, şiddeti uygulama yeri gibi parametreler vardır. Bunlardan en önemlisi tedavinin yapılacağı beyin bölgesinin yeridir. İlk kullanılan TMS tedavisi sırasında 5-10 Hz kullanılırken geliştirilmesi üzerine 20 Hz’ye kadar arttırılmıştır. Bu sayede beynin daha derin yapılarına ulaşılabilmiştir. Bazı hastalıkların beynin derin yapılarında uygulama şiddeti de önemlidir. Uygulama şiddeti ise önerilere göre motor eşiğin yüzde 80 olarak hesaplanmıştır. Uygulama motor eşiğin altında kaldığı zaman tedavideki etki azalabilmektedir(Kerem Doksat et al., n.d.).

2.3.1. Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP)

Motor Uyarılmış Potansiyel sinir sistemindeki en büyük sinir sistemi olan merkezi sinir sisteminin motor korteksin ve motor denetimlerinin uyarılmalardaki tepkilerin kas, sinir ya da spinal köklerden elektriksel olarak kaydedilmesine denmektedir. MUP amplitüdü birçok parametreden etkilenmektedir. Halkanın çağı, uyarıcı gücü ve uyarı esnasından istemli kas kasılması gibi parametrelerden etkilenmektedir. Motor Uyarılmış Potansiyelin elde edilmesiyle oluşan genlik ve MUP oluşumuna kadar geçen süre de beynin korteksinden omuriliğe direkt olarak inen tüm sistemin uyarılabilirliğini vermektedir.

2.3.2. Motor Uyarı Eşiği (MUE)

Motor uyarı eşiği (MUE), oluşturulan uyarılardan motor cevabı oluşturacak minimum uyarı olarak tanımlanmaktadır. Herkesin farklı motor uyarı eşiği vardır. Uygulama öncesi belirlenen MUE değerine göre tedavi yapılmaktadır(Kerem Doksat et al., n.d.).

2.4. TMS ile Tedavi Edilebilen Hastalıklar

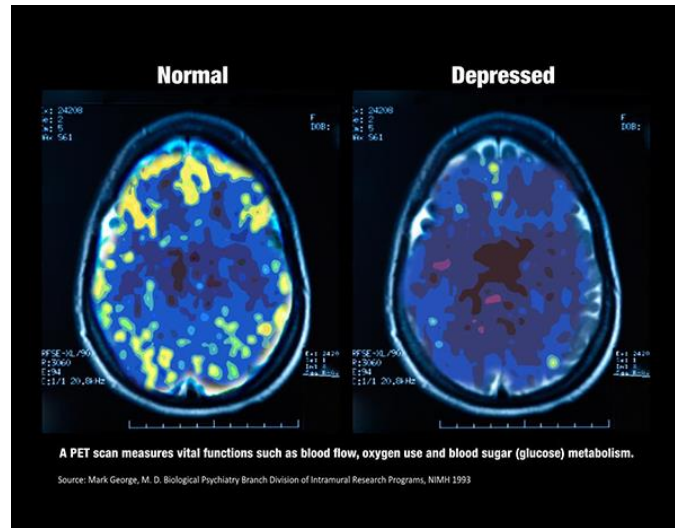
TMS, beynin belirli bölgelerinde aktivitesinin değişimini sağlayarak arttırarak ya da azaltarak bazı hastalıkların tedavisinde önemli iyileşmeler yarattığı tespit edilmiştir.

TMS, özellikle psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup bunlardan bazıları depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, parkinson, alzhmeimer, şizofreni gibi hastalıklardır.

2.4.1. TMS İle Depresyon Tedavisi

Depresyon (majör depresif bozukluk) duygu, düşünce ve davranışlara kötü yönde etki eden sık görülen ve önemli bir hastalık olup ilaçla tedavi edilmeye çalışılan hastalıktır. Depresif durumu uzun süreli üzüntü hissi oluşturan ve bireyi mutlu eden zamanlardan keyif almamaya kadar birçok kötü etkiye neden olur. Depresyon, dünya genelinde 120 milyondan fazla insanı etkileyen aynı zamanda ölümcül de olabilen bir rahatsızlıktır. İstatistikler, sadece bir doktor ofisine ziyaretlerle depresyon tedavisi alanların yüzde 2'sinin intihar ettiğini, yüzde 4'ünün de depresyon nedeniyle hastaneye yatırıldığını

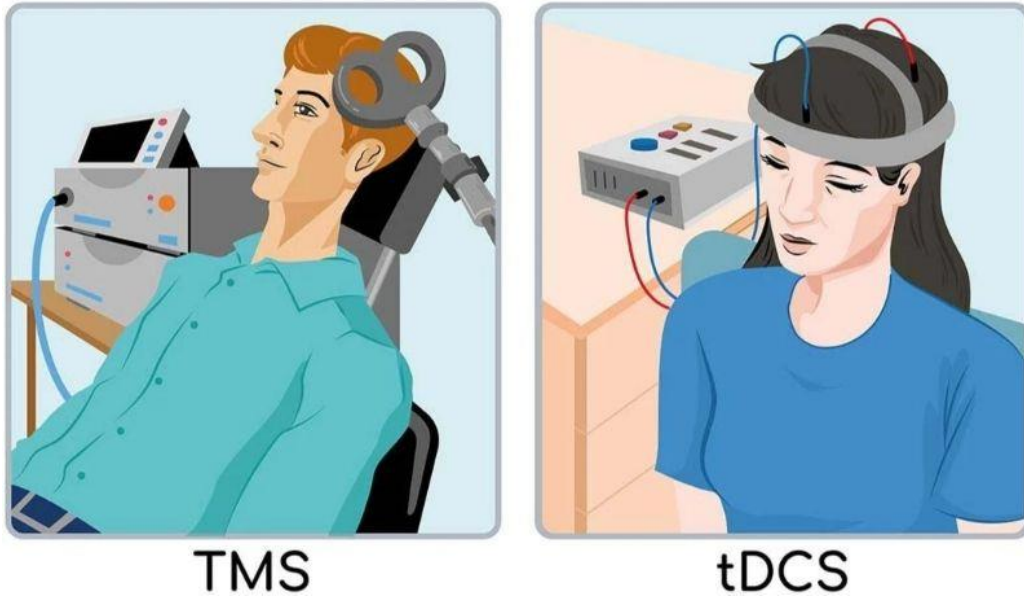
göstermektedir. Doktorlara danışanların yüzde 80'i ilaç veya bilişsel terapi gibi bir tür konuşma terapisi şeklinde tedavi edilmektedir(Bolu et al., 2013). Ancak geriye kalan, en şiddetli ve kronik depresyona sahip yaklaşık 11 milyon insanın tedavilerinde ilaçlar işe yaramamaktadır. Fluoksetin (Prozac) gibi psikoaktif ilaçlar, sinirsel aktiviteyi kimyasal yollarla etkilerler. Depresyon da serotonin adı verilen kimyasal vericinin beyindeki ilgili sinyaller arasındaki iletim bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Fluoksetin (Prozac) da serotonin tekrardan emilimini engelleyerek, sinir hücrenin aksonunun ucu ile bir sonraki beyin hücresi arasındaki prosinaptik boşlukta nörotransmitter adı verilen kimyasal maddenin daha fazla birikmesine izin vermekte ve böylelikle sinyal iletimi yeniden sağlanmaktadır. Diğer bir yandan beyindeki her sinir iletimi kimyasallar aracılığıyla olduğu için bu ilaçlar kullanılırken sadece ilgili bölgenin tedavisi gerçekleştirilmekte zorlanılmakta ve bu da yan etkilere yol açmaktadır. Örneğin, Prozac gibi psikoaktif ilaçlar uykusuzluğa yol açmak ve cinsel dürtüyü azaltmak gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca her bireyin beyin aktivitesinin kimyasal yapısı farklı olduğu için her hasta için tek bir ilaç kullanımı doğru tedavi yöntemi değildir. Normal bireylerdeki beyin aktivitesi depresyona göre daha aktiftir. Aşağıda Şekil 2.8.'de beyin PET görüntüsünde görüldüğü gibi iki durum arasında oldukça fark vardır.



Şekil 2.8. Normal ve depresyona sahip hastaların beyin PET görüntüsü(Toprak,2024)

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon adı verilen yöntem uyarıcı bir bobin kullanarak oluşturulan çok güçlü manyetik alan tarafından beynin serebral korteksine geçici ve küçük elektrik akımı meydana getirerek tedavi etmeyi amaçlamaktadır. TMS tedavisi,

depresif durum bozukluğu tedavisi için uygulanan minimum müdahale gerektiren beyin sinirlerini uyarma işlemidir. Transkraniyal manyetik uyarmı, bir ameliyat veya elektrot implantasyonu gerektirmez. Ayrıca anestezi gerektirmeyen bir yöntemdir. TMS cihazında ana materyal olarak uyarıcı bobin kullanılmaktadır. Bu uyarıcı bobin hastanın prefrontal korteksin bulunduğu bölgeye yaklaştırılarak belirli alana odaklanır. Bu sayede manyetik alan istenilen bölgede elektrik akımı oluşturur. Hastanın başına yerleştirilen elektromıknatısın oluşturduğu depolarizasyon aktiviteyi değiştirmektedir. Bu depolarizasyon da sinir hücreleri arasındaki sinapsların iletimi ile ilgili bağlantıdaki bölgelere yayılmaktadır. Bu da beynin transsinaptik yollarla aktivasyonuna yol açar ve bu aktivasyon limbik sistemde nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Kan akışı ile glikoz metabolizması ilgili bölgede artar ve bu sayede serotoninin de artmasıyla ruh halinin yükselmesi sağlanır. TMS' nin farklı uygulama çeşitleri bulunmaktadır. Depresyon hastaları için özellikle Derin TMS (dTMS) ve Tekrarlayan TMS (rTMS) uygulamaları kullanılmaktadır.



Şekil 2.9. Çeşitli TMS Uygulamaları

3.MALZEME VE YÖNTEM

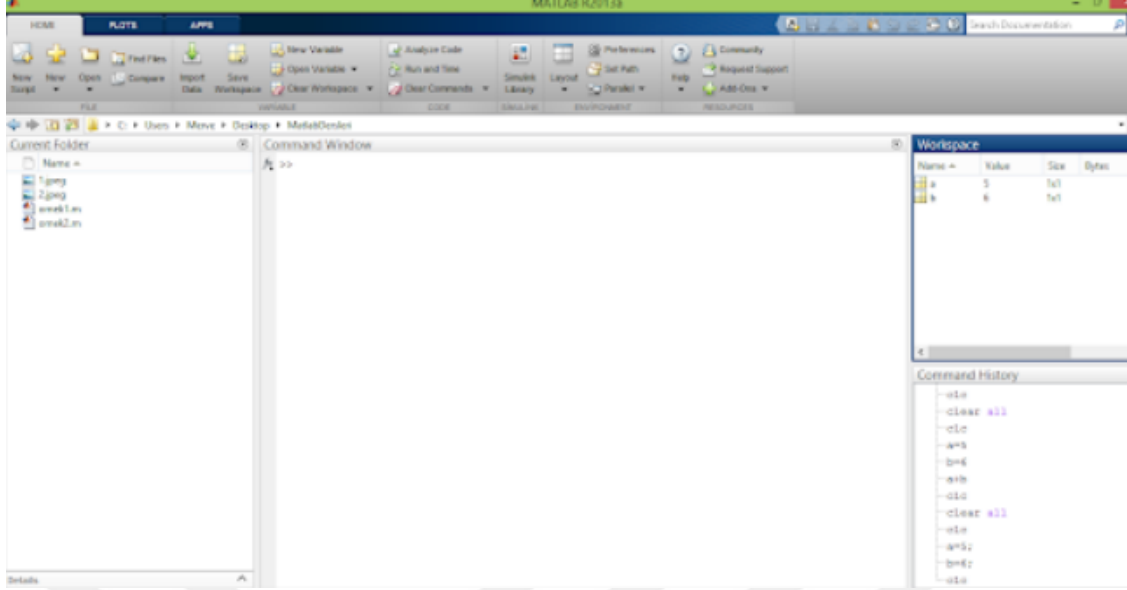
Transkraniyal Manyetik Stimülasyon'un depresyon üzerinde etkilerini tartışabilmek amacıyla Kaggle içerisinde yer alan 'Starter: Depression-Rest EEG 83a273bc-2' isimli veri setindeki EEG verileri MATLAB yazılım ortamında Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi analizi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları istatistiksel olarak SPSS programında karşılaştırılarak etkisinin anlamlılığı üzerine tartışılmıştır.

3.1.MATLAB

MATLAB (matris laboratuvarı), sayısal bir hesaplama ortamının oluşturulduğu Mathworks tarafından geliştirilen özel bir programlama dilidir. İlk sürüm 1984 yılında geliştirilmiştir. Algoritmaların oluşturulmasına, matris manipülasyonlarına, bazı fonksiyonların ve verilerin çizilmesine, kullanıcı ara yüzlerin oluşturulmasına izin verir. Diğer kodlama programlarıyla ortak çalışabilmektedir. Diğer dillerde yazılmış programlarda ara yüz oluşturulmasına izin verir. MATLAB ilk başlarda aslında sayısal hesaplamalar için geliştirilmiş olmasına rağmen kullanıcı isteğine bağlı birçok araç kutusuna sahiptir. Sembolik hesaplama yeteneğine sahip MuPAD sembolik metodu kullanılmaktadır. Ayrıca dinamik olan ve grafiksel simülasyonlar oluşturabilen Simulink'e sahiptir. MATLAB; mühendislik, bilim gibi birçok alanda kullanılmaktadır(Smith, 2006).



Şekil 3.1.MATLAB Logosu



Şekil 3.2.MATLAB R2015a sürümünün çalışma sayfası

3.2.Yöntem

Bu çalışmada ‘Starter: Depression-Rest EEG 83a273bc-2’ setinden alınan deney sonucu verileri kullanılmıştır.

Bu deney için 120 sağlıklı denek gönüllü olarak kullanılmıştır. Deney 3x2 tasarımıyla altı deney koşulundan oluşmaktadır. Bu deney 64 kanallı EEG ile kaydedilmekte ve beynin sağ parietal lobuna ise TMS uygulanmaktadır. EEG’de tüm elektrotlar için empedanslar 5k ohm altındadır ve örnekleme frekansı 2048 Hz kullanılmıştır. Deney durumlara ayrılmakta ve her bir durum için EEG kaydı yapılmaktadır. Deney sonucunda Şekil 3.3.’te görülen veriler elde edilmektedir.

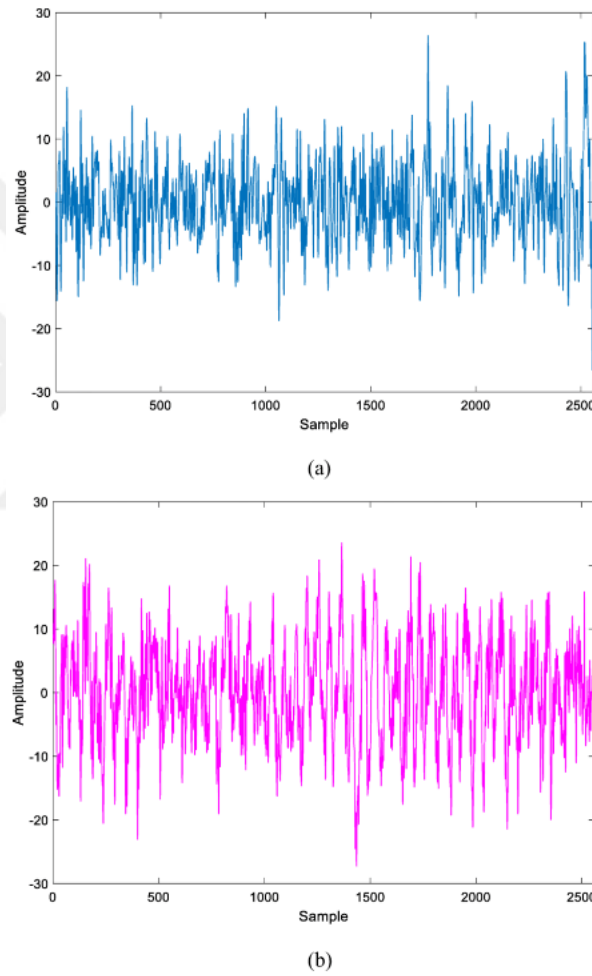
Bu çalışmada TMS’nin depresyon üzerindeki etkilerini belirleyebilmek için TMS uygulanırken ana deney sırasında ve TMS uygulaması yokken yani dinlenme durumu olarak adlandırılan durumda kaydedilen EEG sinyalleri kullanılmıştır. 120 denek içerisinde 20’sine ait EEG sinyalleri rastgele seçilmiş olup analizler bu deneklerin sinyalleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

MATLAB R2015a programında, EEG sinyallerindeki karmaşıklıkları analiz edebilmek ve uygulamanın etkisini kıyaslayabilmek için karmaşıklık analizlerinde kullanılan bir

yöntem olan Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi analizi uygulanmıştır. Daha sonra istatistiksel analiz yapılarak sonuçlar yorumlanmıştır.

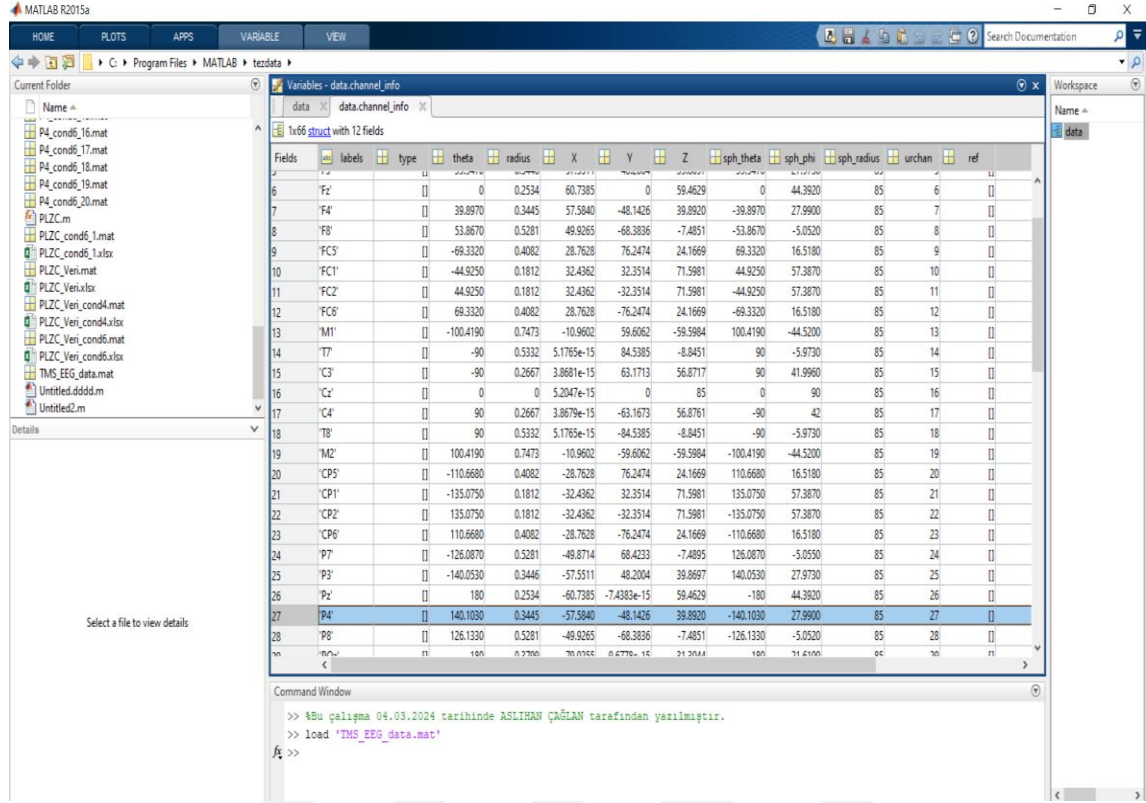
Depresyon tanısı almış hastaların EEG sinyallerinde belirli motifler oluştuğu ve karmaşıklığın normal EEG sinyaline göre daha az olduğu Şekil 3.3'te görülmektedir.

EEG sinyallerinde anormallikler belirli bir düzen vermektedir. Verilerdeki depresyon hastalarında TMS uygulanmadan önceki EEG sinyallerindeki Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksinin yani oluşan motiflerin TMS uygulamasından sonrakine göre anlamlı olarak farklı olması beklenmektedir.



Örnek EEG sinyali: (a) normal ve (b) depresyon

Şekil 3.3. (a) Normal bir birey EEG sinyali,(b) Depresyon tanısı almış bir bireyin EEG sinyali(Aydemir ve diğ., 2021)



Şekil 3.4. TMS-EEG verisinin MATLAB'a yüklenmesi

3.3. EEG Kayıtları

Alınan veri setindeki 'cond' olarak adlandırılıp numaralandırılan verilerin bilgisi aşağıda yer almaktadır.

dosyalarında aşağıdaki koşul numaraları da kullanılmıştır:

Durum 1 = ön deneme deneyi

Durum 2 = Eşik değer belirleme

Durum 3= TMS uygulaması yok

Durum 4 = TMS uygulamasından sonraki EEG verileri

Durum 5 = tekrar uyarma

Durum 6 = Son durum

Bu çalışmada; Durum4 ve Durum6 TMS'nin depresyon üzerine etkisini analiz etmek üzere seçilmiştir.

3.3.1 Verilerin Analizi

EEG analizi, elektrotlardan kaydedilen beyin sinyallerinden bilgi elde etmek ve anlamlı yorumlar elde edebilmek için matematiksel sinyal analiz yöntemlerinden ve bilgisayar teknolojilerinden faydalanılmaktadır. Bu EEG analizlerinin amacı beynin davranışını ve fonksiyonlarını daha iyi anlamının dışında nörolojik rahatsızlıklara tanı ve tedavide yardımcı olmaktır. EEG sinyali örneklenmiş ve uygun bir matematik modelinden yararlanılmışsa parametrik yöntem olarak sınıflandırılmaktadır. Aksi halde ise parametrik olmayan bir yöntem olarak sayılmaktadır. EEG sinyallerinin analizi çoğunlukla dört ana kategori altında incelenmektedir: Zaman alanlı yöntemleri, frekans alanlı yöntemler, zaman-frekans alanı, doğrusal olmayan(nonlinear) yöntemler. Bu çalışmada EEG'nin dinamik değişikliklerini ölçmek için basit ve etkili yöntem olan aynı zamanda doğrusal olmayan yöntemlerden karmaşıklık analizini daha doğru tespit edebildiği için Permütasyon Lempel Ziv Karmaşıklığı analizi yöntemi kullanılmıştır.

3.3.2.Lempel-Ziv Kompleksi (LZC)

Sonlu sinyal serilerinin rastgeleliğini karakterize etmek için kullanılan bir karmaşıklık ölçüsüdür. LZC sembolik diziler üzerinden hesaplanmaktadır. Sinyaldeki yeni dizi modellerinin ortaya çıkma şansını yani karmaşık dinamik davranışı analiz eder. Bu algoritma bir eşik değer seçimine göre işlemektedir. Sinyale ve analiz amacına bağlı olarak ortalama, mod, medyan gibi eşik değer seçimleri vardır. Sinyalin genlik değeri belirtilen eşik değerden büyük ise 1'e, küçük ise 0'a dönüştürülerek bir hesaplama oluşturulmaktadır. Bu nedenle zaman serisi 0-1 şeklinde S ile gösterilir ve orijinal sinyal $X = x(i), x(i+1) \dots, x(n)$ olarak sembolize edilir;

$$S = s(1), s(2), s(3) \dots s(r) \quad (3.1)$$

$$S(i) = 0, x(i) < Td \quad (3.2)$$

$$1, \text{diğer} \quad (3.3)$$

Daha sonra sembolik dizi soldan başlanıp sağa doğru incelenmekte ve dizi ayrıştırılmaktadır. Yeni kodun elde edilmesiyle $c(n)$ karmaşıklık ölçüsü bir birim

arttırılmaktadır. Sonuç olarak LZC ölçütü $b(n)$, n uzunluklu bir sembolik dizide yer alan diğer kodların miktarını belirtmektedir(2023 ve diğ., n.d.).

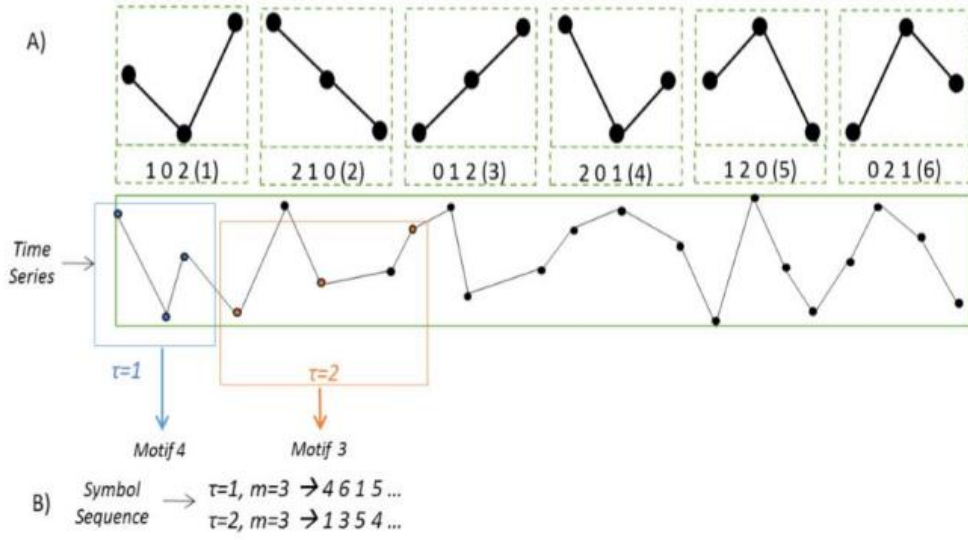
$$\lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = b(n) \quad (2.4) \quad b(n) = n \log_2(n) \quad (3.4)$$

$$LZK = c(n) \quad b(n) \quad (3.5)$$

Eşik değeri seçimine göre işlenmeye başlanan LZC analiz yöntemi bu seçime bağlı olarak orijinal sinyalden bilgi kaybı yaşanabilir. EEG sinyallerinde yavaş nörolojik ritimler daha hızlı ritimlere göre büyük genliğe sahiptir. Genlik ve frekans alanındaki bu ilişki LZC algoritmasında karmaşıklığa yol açabilir. Yüksek genlik sinyalleri farklı sembolik değere atanacak, düşük genlik sinyalleri aynı sembolik değerde olacak çünkü düşük genliktekiler eşikten çok fazla salınacak. Bu eşik değeri seçiminden dolayı LZC ile yanlış analiz sonucu elde edilebilmektedir. Bunun önüne geçmek için ise Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi algoritması geliştirilmiştir.

3.3.3. Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi (PLZC)

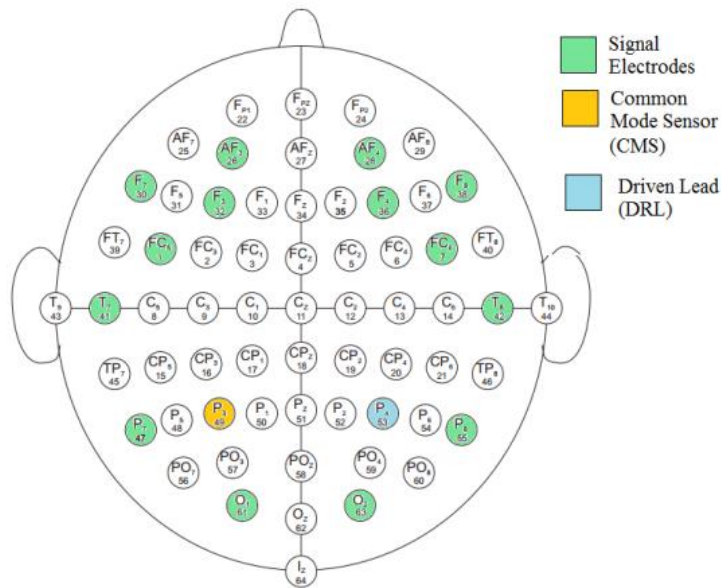
Bu prosedür EEG sinyalini sembolik bir diziye dönüştürüyor. Serinin karmaşıklığı sembolik dizi boyunca tekrar eden alt dizelerin oranını ölçerek tahmin edilir. LZC, sinyal noktalarının büyüklüğünü yansıtırken, PLZC sinyal alt noktalarının yani motiflerin değişimini sinyale yansıtır. Hem yüksek hem düşük genlikli sinyallerdeki motif değişiklikleri sinyale yansıtılabilmektedir. Olası motiflerin sayısı $m!$ ile gösterilir. (m motifteki veri noktalarının sayısıdır ve genellikle 3-7 arasında seçilmektedir.) Örneğin $m=3$ için 6 motif oluşur. Bu motif örneği Şekil 3.5'te gösterilmiştir. Karmaşık EEG sinyali bu motiflere göre ayrıştırılır. Motif değeri dışındaki önemli parametre ise zaman gecikmesi(τ) seçimidir. Giriş parametreleriyle elde edilebilecek maksimum frekans aralığını zaman gecikmesi koruyacaktır ve bu yüzden daha büyük seçilen m değerleri için daha küçük (τ) zaman gecikmesi seçilmelidir(Bai, Liang, Li, et al., 2015).



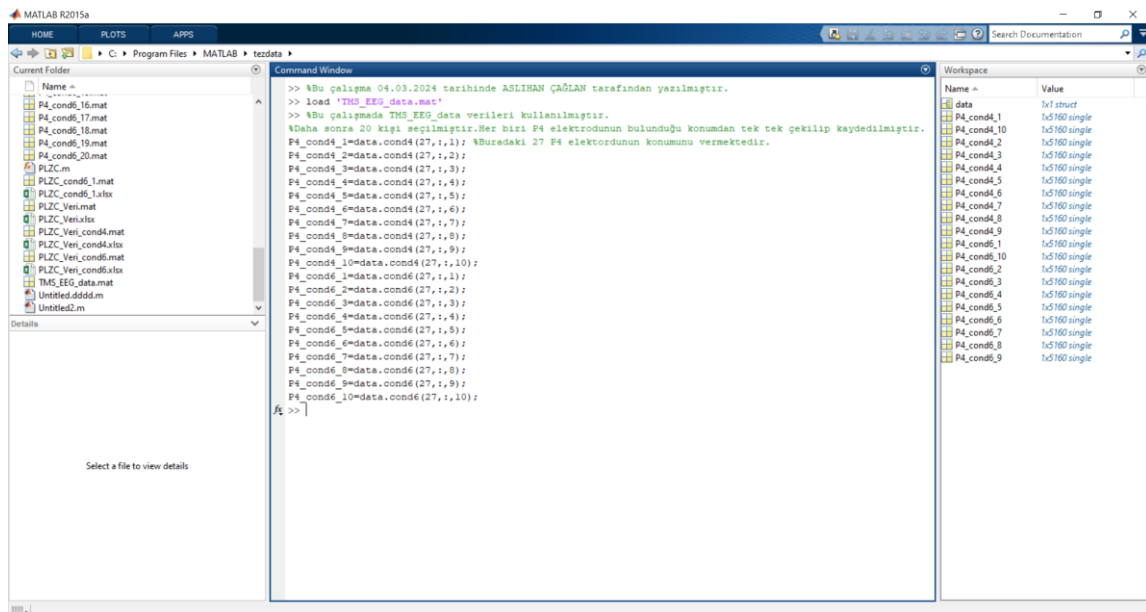
Şekil 3.5. A) PLZC için $m=3$ ve $\tau=1$ seçildiği durumda oluşabilecek motifler B) τ 'nın farklı değerleri için oluşabilecek motifler(Bai, Liang, & Li, 2015)

3.4. EEG Veri Ön İşleme

Şekil 3.7’de görüldüğü üzere 6 farklı durum için EEG verileri ‘66x5160x120’ şeklinde matrisler olarak kaydedilmiştir. Burada 66 elektrot sayısını, 5160 zaman noktasını ve 120 de denek sayısını göstermektedir. Bu çalışmada TMS’ nin kullanıldığı ve kullanılmadan önceki iki durumu kıyaslamak için ‘cond4’ ve cond6’ seçilmiştir. Beynin depresyon ilgili kısmı sağ parietal lobda bulunduğundan dolayı deneyde P4 elektrotundan alınan verilen kullanılmıştır.



Şekil 3.6. 66 kanallı EEG elektrot yerleşimi(Kul et al., 2019)

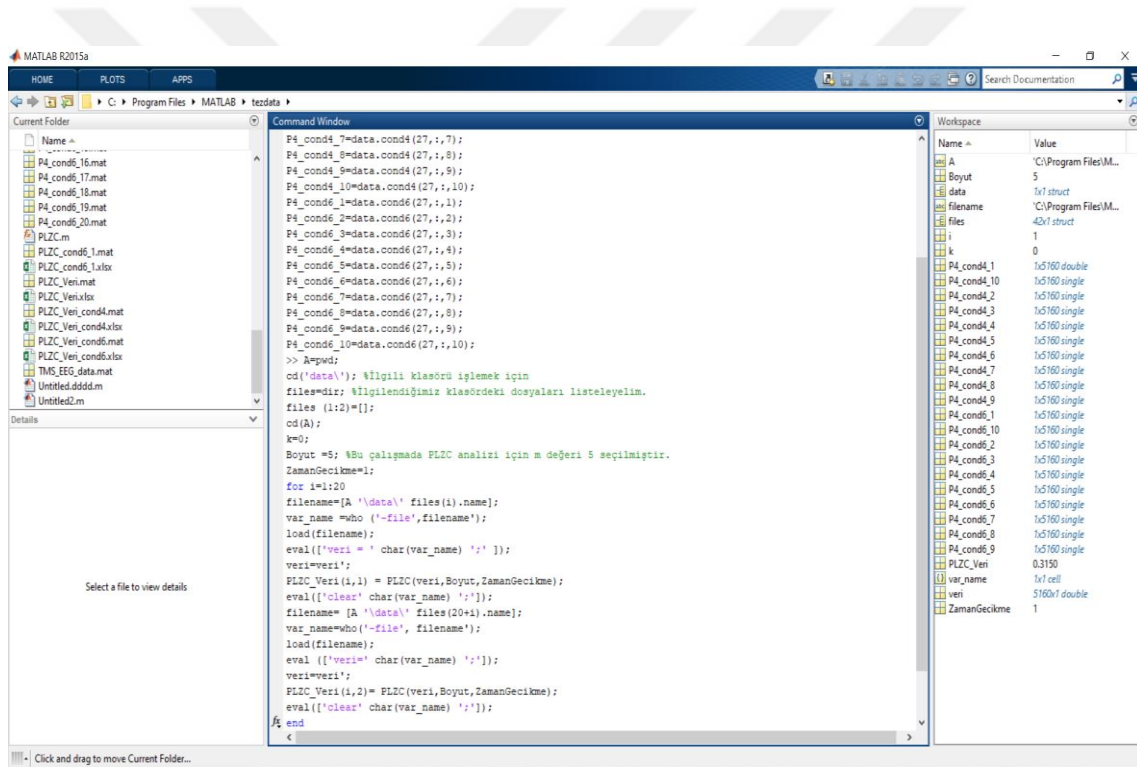


Şekil 3.7. P4 elektrodundan iki durum için 20 kişinin kaydedilmesi

Durum 4 ve durum6 için P4 elektrotundan alınan 20 kişinin verileri tek tek kaydedilmiştir. Örneğin; P4_cond4_01, P4_cond4_02...P4_cond4_20,P4_cond6_01...P4_cond6_20.

3.5. TMS-EEG Verilerine Permütasyon Lempel-Ziv Karmaşıklık Uygulanması

Bu çalışmada Durum 4 ve durum 6'daki (P4_cond4, P4_cond6) 20 kişinin EEG verilerine tek tek PLZC uygulayıp sonuçları PLZC_Veri adlı 2x20'lik bir matrise kaydedecek kod yukarıdaki Şekil2.8'de gösterilmektedir. Analiz için ideal süre ve karmaşıklık farkını gözlemleyebilmek için en uygun değer 5 olduğu için m=5 seçilmiştir. Şekil 3.8'de motif değerinin seçilmesi görülmektedir.



Şekil 3.8.PLZC_Veri dosyasının oluşturulması

4.BULGULAR

4.1.Bulgular

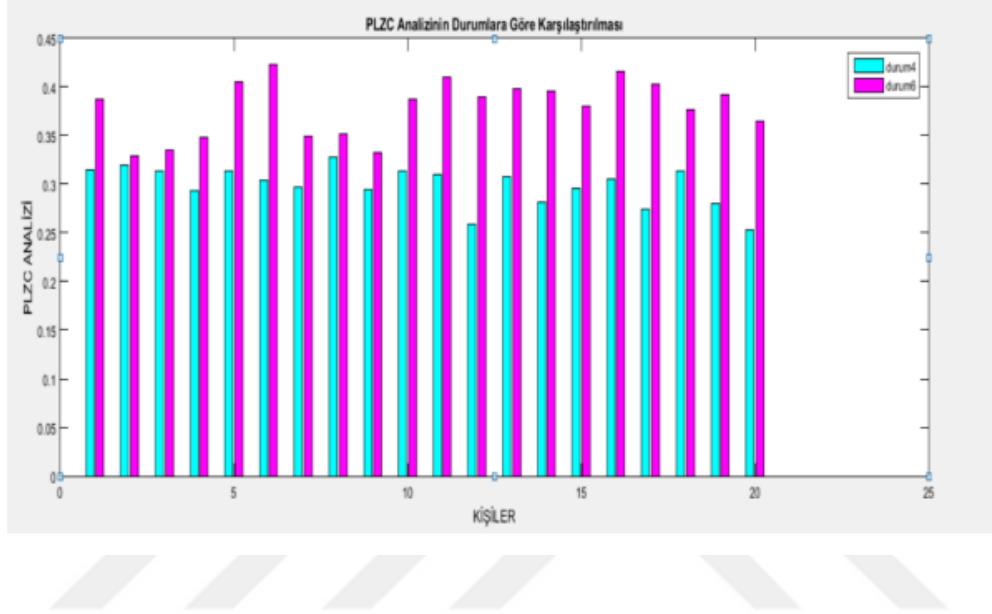
Bu çalışmanın amacı TMS'nin depresyona olan olumlu etkisini kantitatif EEG sinyalleri üzerinden tespit etmektir. Psikiyatrik bir rahatsızlık olan depresyonun tanısı için kullanılan Beck Depresyon Ölçeği ya da Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği gibi psiko-analiz testlerin tanı doğruluğunu arttırmak amacıyla seçilen yöntemler ile EEG kaydı incelenmiştir.

İnsan vücudunun yüksek derecede karmaşıklık gösterdiği tıpta incelenen dinamik sistemler ile ortaya konulmaktadır. İnsan dahil tüm canlılar değişen çevresel dış ve iç faktörlerden etkilenmektedirler. Sürekli değişen bu vücut dengesini korumak için düzenleyici mekanizmalara ihtiyaç duymaktadırlar. Sağlıklı bireylerde bu dinamik sistemler kabul edilebilir değerlerde fizyolojik salınımlar içermektedir. Normal bir EEG sinyali düzensiz salınımlardan oluşmaktadır ancak depresyona sahip bireyin daha düzensiz daha karmaşık yani yüksek entropi oluşturan fizyolojik sinyaller oluşturduğu daha önceki çalışmalarda ispat edilmiştir. Yani depresif hastalarda beynin karmaşık davranışının beyindeki senkronizasyonun bozulması ile de ilişkilendirebiliriz. Bireydeki depresyon şiddeti arttıkça beyin sistemindeki bilgi üretimi ve rastgele davranışlarda artacaktır diyebiliriz. Beyin karmaşıklığı EEG sinyal dizisinde tanımlayan bir algoritma olan LZ algoritması sinyali zaman alanında tanımlamaktadır. Bu algoritma farklı şekilde belirlenmiş olan ortalama ya da medyan gibi eşik değerleri kullanarak sinyali ikili sinyale dönüştürür. Fakat bu dönüştürme sırasında orijinal sinyalden kayıplar yaşandığı görülmüştür. Özellikle küçük amplitüd değişikliklerinin değerlendirilmesinde duyarlılığının düşük olduğu görülmüştür. Bu kayıpları önlemek için Bai ve arkadaşları permütasyonu Lempel-Ziv ile birleştiren yeni bir PLZC algoritması önerdi. PLZC algoritması sinyal noktalarının yani motiflerin birbiriyle ilişkisini ve bu motiflerin değişkenliği sinyalin kendisinde bir değişikliği göstermektedir(Bai, Liang, Li, et al., 2015)(Bai, Liang, & Li, 2015).

Bu çalışmada depresyona sahip bireylerin TMS uygulaması öncesi deneyde kaydedilmiş olan EEG sinyalleri ile TMS uygulama sonrası durumundaki EEG sinyalleri sinyal karmaşıklığının ölçütünü gösteren PLZC algoritması sonuçları kıyaslanmıştır.

PLZC sonucuna göre karmaşıklık Tablo 4.1’de görüldüğü üzere dinlenme durumu ile uygulama durumu arasında EEG sinyallerinin karmaşıklıkları arasında fark gözlemlenebilmektedir. Bu durumda TMS uygulaması depresyona sahip bireylerde olumlu tedavi sağlamaktadır denilebilir.

Tablo 4.1.Durum6(dinlenme) ve Durum4(TMS uygulaması) PLZC analizi



4.2. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz için IBM SPSS 20 programı kullanılmıştır. PLZC verileri normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testlerinden olan Wilcoxon testi uygulanmıştır. Wilcoxon testi bağımlı veriler arasında anlamlı fark olup olmadığını analiz etmede kullanılmaktadır. Çalışmadaki verilerin örneklem sayısı 50’nin üstünde ve altında olma durumuna göre testlerden biri seçilip yorumlama yapılır. Bizim çalışmamızda örneklem sayımız 50’nin altında (20) olduğu için normal dağılıma uygunluk analizi için Shapiro-Wilk testini kullanıyoruz. Bu testte anlamlılık değeri olarak kabul edilen ($p=0,05$) p değeri P4_cond6 için 0,05 olarak referans belirtilen değerden küçük olduğu görüldüğü için normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Verilerin Normallik testi

	Kolmogorov-Smirnov testi			Shapiro-Wilk testi		
	Statistic	Katılımcı sayısı	Sig	Statistic	Katılımcı sayısı	Sig
P4_cond4	,150	20	,200	,927	20	,135
P6_cond6	,241	20	,003	,797	20	,001

50'nin üstünde ve altında olma durumuna göre testlerden biri seçilip yorumlama yapılır. Bizim çalışmamızda örneklem sayımız 50'nin altında (n20) olduğu için normal dağılıma uygunluk analizi için Shapiro-Wilk testini kullanıyoruz. Bu testteki anlamlılık değeri olarak kabul edilen ($p=0,05$) p değeri P4_cond6 için 0,05 değerinden küçük bulunduğu için normal dağılıma uymadığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Wilcoxon testi

		N	Ortalama Sıralama	Toplam Sıralama
P4_cond6 - P4_cond4	Negatif Sıralama	4 ^a	7,75	31,00
	Pozitif Sıralama	16 ^b	11,19	31,00
	Bağlantılar	0 ^c		
	Toplam	20		

a. P4_cond6 < P4_cond4

b. P4_cond6 > P4_cond4

c. P4_cond6 = P4_cond4

Tablo 4.4. Wilcoxon testi sonucu

	P4_cond6 - P4_cond4
Z	-2,763
p	,006

Wilcoxon testine göre p değeri $0,006 < 0,05$ olarak bulunduğu için iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu söylenebilir.

4.3.Tartışma

TMS, manyetik uyarım ile beyin aktivitesini değiştirerek bazı rahatsızlıklarda tedavi sunabilmektedir. TMS ‘nin etkileri primatlarla yapılan çalışmada nöral bağlantılar ile aksiyon potansiyelinin yayılımı yoluyla meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, TMS ile uygulanan manyetik etki nörotransmitter salınımını arttırarak beyin aktivitesini arttırdığı kanıtlanmıştır. Artan beyin aktivitesi uygulama yöntemine ve konumuna bağlı olarak bazı hastalıklara tedavi oluşturmaktadır. Bunlar depresyon, epilepsi, alzheimer, şizofreni, parkinson gibi hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada depresyon ele alınmıştır. Depresyon için uygulanan ilaç ya da psikolojik seansların etkisinin görülemediği durumlarda TMS uygulamasının kullanımı gitgide artan bir tedavi yöntemi olmuştur. Bu yöntemin doğruluğunun kanıtlanması ve çalışmaların devamı tedavinin kullanımını arttıracakı düşünülmektedir.

PLZC’nin EEG sinyal karmaşıklığının kıyaslaması daha önce ‘Biyomedikal Sinyal Analizi için Çok Ölçekli Permütasyon Lempel-Ziv Karmaşıklık Ölçümü: Odak EEG Sinyallerinin Yorumlanması ve Uygulanması’ adlı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde EEG sinyal analizinde kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada iki durumun TMS tedavisini incelemek için PLZC yöntemi seçilmiştir(Borowska, 2021).

‘Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Depresyon Üzerindeki Etkilerini Çıkarmak İçin EEG Sinyallerinin Analizi’ adlı bir başka benzer çalışmada EEG analizinde depresyonun tespiti için geliştirilen MEMD algoritması kullanılarak analiz edilmiş olup analize göre TMS’nin depresyon üzerine olumlu etkisi sinyaldeki alfa ritminin baskınlığına göre tespit edilmiştir(Kovan et al., 2018)

Uyku üzerine yapılan, REM uykusu ve uyanıklık durumundaki EEG sinyal analizinin kıyaslanmasında kullanılan PLZC yöntemindeki motif değeri ‘Doğrusal Olmayan Bir Analiz Aracı olan Permütasyon Lempel-Ziv Karmaşıklığı Kullanılarak Uyku

Yoksunluğunun Elektroensefalogram Üzerindeki Etkilerinin Karakterizasyonu' isimli çalışmada 3,4,5 ve 6 seçilerek hesaplanmış olup istatistiksel analize göre en uygun değer 5 olduğu tespit edilmiştir(Tosun et al., 2017).Çalışmamıza benzer EEG verisi içeren bu çalışma öne sürülerek motif değeri 5 seçilmiştir.

'Doğrusal Olmayan EEG Dinamikleri İle Anksiyete Tespiti' isimli çalışmada anksiyetenin EEG sinyallerindeki analizini 22 anksiyeteye sahip ve 21 sağlıklı bireyler arasında incelemiştir. İncelenen yöntemler arasında Hjorth parametreleri kullanılmıştır .Bu yöntemde EEG sinyalindeki hareketlilik, verideki eğimlere ait bir ölçüt olan hareketlilik denklemi ve karmaşıklık ise verideki eğim sayısını ifade eden karmaşıklık hesaplamasına dayanır. Sinyaldeki karmaşıklık frekanstaki değişimin yaklaşık olarak hesaplanmasına dayanır ve hareketlilik ise sinyaldeki ortalama frekansa dair bir bilgidir. Diğer yöntem ise Shannon entropisi yöntemidir. Çalışmaya göre anksiyetenin EEG analizinde tüm yöntemlerin bir arada kullanıldığı yöntem en doğru sonuçları vermektedir(Uğurgöl ve diğ., 2024).

Bu çalışmada ise TMS'nin beyin aktivitesindeki kesin etkisi EEG analiz yöntemlerinden PLZC analizi ile gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarını doğrular niteliktedir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon tedavisinin beyin aktivitesini değiştirdiği incelenen birçok çalışmada tespit edilmiş olup tedavi yöntemi aktif olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise depresyonun tedavisinde öncesi ve sonrası EEG verilerinin karmaşıklık analizi yöntemine dayalı olarak istatistiksel olarak kıyaslanmış ve olumlu sonuçlar alındığı tespit edilmiştir Sonuç olarak depresyonun ilaç tedavisi ya da psiko-analiz yöntemleri dışında TMS tedavisi tedaviye kesin sonuçlar vermektedir. TMS tedavisi non-invaziv bir yöntem olması sebebiyle ve bu tedavinin olumlu yanıtının ispatlanmasıyla kullanımının artacağı n görülmektedir.

Bu alışma, karmaşık beyin yapısını ve beynin çalışma fonksiyonlarını ya da nörolojik hastalıkların yapısını ve oluşumunu inceleyerek depresyon gibi birçok başka çalışma alanına uygulama türünü değiştirerek uyarlanabilir. Günümüzde bulunan TMS kliniklerinde nörolojik hastalık tedavisi sonrasında yapılan psikolojik seans takibine yardımcı olabilir.

Çalışma analizinde kullanılan PLZC yönteminde motif uzunluğu seçimi bu deneydeki değerler için tek tek hesaplanıp kıyaslanarak hesaplanabilir. Farklı motif uzunlukları $m=3,5$ ve 7 değerleri her denek için PLZC değeri hesaplanıp istatistiksel analize göre korelasyonu yüksek olan değer seçilebilir. Motif değerinin artması permütasyon değerini arttıracaağı için hesaplama hızını azaltacağı unutulmamalıdır.($m = 5$ ($5! = 120$) ile $m = 7$ ($7! = 5040$))

Deney alışması için kullanılan yöntem TMS tedavisinin uygulandığı bir klinikten yine depresyon hastalarının uygulama öncesi ve sonrası alınan kantitatif EEG sinyalleri analizi incelenerek yapılabilir. Bu durumda hastaların demografik bilgileri etik rapor sürecine göre toplandıktan sonra karşılaştırmalar yaş, cinsiyet veya ilaç kullanımına devam edip etmeme gibi kriterler göz önüne alınarak hipotezler kurulabilir. Bu çalışmada deneyde kullanılan deneklerin demografik bilgilerine ulaşılamadığı için depresyonun TMS tedavisinde erkek ya da kadın bireylerden hangisinin tedaviye olan olumlu yanıtı daha fazladır bilgisine ulaşılamamaktadır. Demografik bilgilerin var olduğu deney yapıldığında hastaların tedavi sırasında ilaç kullanmaya devam etmesinin etkisi analiz

edilebilir. Ayrıca kullanılan algoritma 20 denek için anlamlı sonuç göstermiştir fakat denek sayısının artması yöntemi daha da başarılı kılacağı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- URL-No:https://www.researchgate.net/publication/321001434_Bioelectromagnetism_Introduction/.(Ziyaret Tarihi.Nisan 8, 2024).
- J., Köksal, H., & Baygın, M. 2023, *Journal of Studies in Advanced Technologies [İleri Teknolojilerde Çalışmalar Dergisi]* e-ISSN: 2980-2695
- Aydemir, E., Tuncer, T., Dogan, S., Gururajan, R., & Acharya, U. R. (2021). Automated Major Depressive Disorder Detection Using Melamine Pattern with EEG Signals. *Applied Intelligence*, 51(9), 6449–6466.
- Bai, Y., Liang, Z., & Li, X. (2015). A permutation Lempel-Ziv complexity measure for EEG analysis. *Biomedical Signal Processing and Control*, 19, 102–114.
- Bai, Y., Liang, Z., Li, X., Voss, L. J., & Sleight, J. W. (2015). Permutation Lempel-Ziv Complexity Measure of Electroencephalogram in GABAergic Anaesthetics. *Physiological Measurement*, 36(12), 2483–2501.
- Bamalan, O. A., Moore, M. J., & Khalili, Y. Al. (2023). Physiology, Serotonin. *StatPearls*
- Bolu, A., Erdem, M., & Öznur, T. (2013). Transkranial Manyetik Stimülasyonun Psikiyatride Tanısal Amaçlı Kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(4), 378–387. DOI:10.5455/CAP.20130525
- Borowska, M. (2021). Multiscale Permutation Lempel–Ziv Complexity Measure for Biomedical Signal Analysis: *Interpretation and Application to Focal EEG Signals*. *Entropy*, 23(7). DOI:10.3390/E23070832
- Çetin, M. (2010). Tedaviye Dirençli Depresyonlarda Yeni Antipsikotiklerin Yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 20, 15–25.
- URL2- [https://neurostar.com/Sağlık Hizmetleri | İlaç Dışı Depresyon Tedavisi | NeuroStar TMS.](https://neurostar.com/Sağlık_Hizmetleri_|_İlaç_Dışı_Depresyon_Tedavisi_|_NeuroStar_TMS.) (n.d.). Retrieved April 8, 2024,
- Demir, Y., & Kumcağız, H. (2020). Ergenlerde Yeme Tutum Bozuklukluğunun Öznel İyi Oluş, Depresyon, Anksiyete ve Stres Üzerine Etkisi. *Uluslararası Alan Eğitimi Dergisi*, 6(1), 24–36. DOI:10.32570/IJOFE.696583
- Duque, J., Greenhouse, I., Labruna, L., & Ivry, R. B. (2017). Physiological Markers of Motor Inhibition During Human Behavior. *Trends in Neurosciences*, 40(4), 219–236. DOI:10.1016/J.TINS.2017.02.006
- Elahi, A., & Frechette, T. (2023). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for early-onset Alzheimer’s Disease – A case report. *Clinical Neurophysiology Practice*, 8, 161–163. DOI:10.1016/j.cnp.2023.07.003
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2011). The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Expert Review of Medical Devices*, 8(1), 85–95. DOI:10.1586/erd.10.57

- González-Suñer, L., Carbonell-Duacastella, C., Aznar-Lou, I., Rubio-Valera, M., Iglesias-González, M., Peñarrubia-María, M. T., Gil-Girbau, M., & Serrano-Blanco, A. (2021). Use of Mental Health Services for Patients Diagnosed with Major Depressive Disorders in Primary Care. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1–13. DOI:10.3390/IJERPH18030885
- URL-3: <https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2015/december/happy-or-sad-the-chemistry-behind-depression> Happy or SAD: *The Chemistry Behind Depression*. (n.d.). Retrieved April 8, 2024
- Harris, J. J., & Reynell, C. (2017). How do antidepressants influence the BOLD signal in the developing brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 25, 45–57. DOI:10.1016/j.dcn.2016.12.003
- Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial Magnetic Stimulation: A Historical Evaluation and Future Prognosis of Therapeutically Relevant Ethical Concerns. *Journal of Medical Ethics*, 37(3), 137–143. DOI:10.1136/JME.2010.039966
- URL-4: www.saglikpark.com/yazdir/ilaclar.htm İlaçlar, Retrieved May 26, 2024
- İlhan Atagün, M., Serkan Yıldırım, M., & Canbek, Ö. (2012). Elektrokonvulziv Tedavi : Bir Güncelleme - Electroconvulsive Therapy: An Update. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 4(3), 350–370. DOI:10.5455/cap.20120421
- Karadağ, H. (n.d.). Antidepresanlar. Retrieved May 26, 2024, from http://www.hakankaradag.com/hakankaradag/Ders_Sunumlar_files/Antidepresanlar.pdf
- Kerem Doksat, M., Aslan, S., Ünv Cerrahpafla Psikiyatri AD Duygudurum Bozukluklar Birimi Bafllkan, stanbul T., Doç, Y., Ünv Psikiyatri AD Ö, G. T., Üyesi Yazflma Adresi, retim, Doç Selçuk Aslan, Y., & Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dal, G. (n.d.). *Tekrarlanan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) ve Depresyon Tedavisi*. Retrieved April 8, 2024, from www.yenisymposium.net
- Kovan, I., Unay, M., Karabiber Cura, O., & Akan, A. (2018). Analysis of EEG Signals to Extract the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Depression. 2018 Medical Technologies National Congress, *TIPTEKNO 2018*. <https://doi.org/10.1109/TIPTEKNO.2018.8597026>
- Kul, S., Durdu, P. O., & Akbulut, O. (2019). Performance comparison of EEG channels in emotion recognition. 27th Signal Processing and Communications Applications Conference, SIU 2019. <https://doi.org/10.1109/SIU.2019.8806538>
- Lacasse, J. R., & Leo, J. (2005). Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine*, 2(12), 1211–1216. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0020392>

- Manahan-Vaughan, D. (2019). Handbook of in Vivo Neural Plasticity Techniques: A Systems Neuroscience Approach to the Neural Basis of Memory and Cognition.
- Medeni, İ., İlhan, M. N., Medeni, V., Hastanesi, A., Kliniği, H., Doktor, U., Üniversitesi, G., Fakültesi, T., Sağlığı, H., Dalı, A., & Doktor, P. (2020). Bir İlçede Yaşayan 15 Yaş ve Üzeri Kişilerde Depresyon Sıklığı ve İlişkili Risk Etmenleri. *Kriz Dergisi*, 28(3), 125–134. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kriz/issue/59100/738415>
- Moore, S. K., Mahurin, M., & Christie, B. (2006). Psychiatry's shocking new tools. *IEEE Spectrum*, 43(3), 24–31. <https://doi.org/10.1109/MSPEC.2006.1604837>
- Nörotransmitterler Prof Dr Süheyla Ünal. (n.d.). Retrieved May 26, 2024, from <https://slideplayer.biz.tr/slide/11963196/>
- Oxford, N. Y. (1900). Bioelectromagnetism Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. www.biolabor.hu
- URL-5:<https://docplayer.biz.tr/59791276-Ozet-yuksek-lisans-tezi-eeg-sinyallerinin-zaman-serileri-ile-modellenmesi-ceren-senol-ankara-universitesi-fen-bilimleri-ensiyusu-isaisik-anabilim-dali-d.html> Yüksek Lisans Tezi EEG Sinyallerinin Zaman Serilerine Göre Modellenmesi Ceren ŞENOL Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Ensiüsü İsaik Anabilim Dalı D - PDF Free Download. (n.d.). Retrieved April 8, 2024, from
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., Berardelli, A., Brewer, C., Canli, T., Cantello, R., Chen, R., Classen, J., Demitrack, M., Di Lazzaro, V., Epstein, C. M., George, M. S., Fregni, F., Ilmoniemi, R., Jalinous, R., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2009.08.016>
- Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., & Zangen, A. (2007). Three-dimensional Distribution of the Electric Field induced in the Brain by Transcranial Magnetic Stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 24(1), 31–38. <https://doi.org/10.1097/WNP.0B013E31802FA393>
- Schildkraut, J. J. (2006). The Catecholamine Hypothesis Of Affective Disorders: A Review Of Supporting Evidence. <https://doi.org/10.1176/Ajp.122.5.509>, 122(5), 509–522. <https://doi.org/10.1176/AJP.122.5.509>
- Smith, S. T. (2006). MATLAB : advanced GUI development. 304.
- Śniadach, J., Szymkowiak, S., Osip, P., & Waszkiewicz, N. (2021). Increased depression and anxiety disorders during the covid-19 pandemic in children and adolescents: A literature review. *Life*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/life11111188>

URL-6: <https://www.ocduk.org/overcoming-ocd/medication/how-ssri-work/> SSRI'lar nasıl çalışır | OKB-İngiltere. (n.d.). Retrieved April 8, 2024, from

Sullivan, P. F., Daly, M. J., Ripke, S., Lewis, C. M., Lin, D. Y., Wray, N. R., Neale, B., Levinson, D. F., Breen, G., Byrne, E. M., Rietschel, M., Hoogendijk, W., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breuer, R., Cichon, S., Degenhardt, F., Frank, J., Gross, M., ... Viktorin, A. (2013). A mega-Analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/MP.2012.21>

Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) - Mayo Kliniği. (n.d.). Retrieved May 26, 2024, from <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcranial-magnetic-stimulation/multimedia/transcranial-magnetic-stimulation/img-20006838>

Burak Toprak. TMS Tedavisi - (n.d.). Retrieved May 26, 2024, from <https://www.buraktoprak.com/tms-tedavisi/>

Tosun, P. D., Abásolo, D., Stenson, G., & Winsky-Sommerer, R. (2017). Characterisation of the effects of sleep deprivation on the electroencephalogram using Permutation Lempel-Ziv complexity, a non-linear analysis tool. *Entropy*, 19(12). <https://doi.org/10.3390/e19120673>

Tünel, M., Vural, A., Evlice, Y. E., & Tamam, L. (2012). Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal Meme Kanseri Hastalarda Psikiyatrik Sorunlar *Psychiatric Problems in Patients with Breast Cancer. Archives Medical Review Journal*, 21(3).

Uğurgöl, E., Batbat, T., Yesilbas, D., Altinkaynak, M., Güven, A., Demirci, E., & Dolu, N. (2024). Doğrusal Olmayan EEG Dinamikleri ile Anksiyete Tespiti. *Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. <https://doi.org/10.28948/ngumuh.1359809>

Ünal, G. (2023). Depresyon Tanılı Bireylerin Elektroensafalografi (Eeg) Verilerinin Ve Gökberk ÜNAL. 21.

Uzm. Dr. İsmail BUÇGÜN • TMS (Transkraniyal Manyetik Stimulasyon). (n.d.). Retrieved May 26, 2024, from <https://ismailbucgun.com/tms>

Yang, S., & Chang, M. C. (2020). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, 11, 114. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.00114>

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Çağlan, A., Ayüz,E., Özkan,A. (2024). Transkraniyal Manyetik Stimülasyon’nun EEG Verilerinin Permütasyon Lempel-Ziv Kompleksi Yöntemi ile Analizi.*IMASCON 2024 SPRING*,Kocaeli,31 Mayıs-01 Haziran 2024.

Ayüz,E., Çağlan, A., Özkan,A. (2024).Postür Düzenleyici Egzersizlerin Takibi ve Analizi için Giyilebilir Cihaz Tasarımı, *IMASCON 2024 SPRING*,Kocaeli,31 Mayıs-01 Haziran 2024.



ÖZGEÇMİŞ

İlk ve ortaöğretimi Tophane İlköğretim Okulunda tamamladım. Liseyi Bursa’da bulunan Özlüce Anadolu Lisesinde okudum. 2016-2020 yılları arasında Düzce Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde lisans öğrenimimi tamamladım. 2021 yılı itibariyle Kocaeli Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği alanında yüksek lisans yapmaktayım. Aynı zamanda 2022 yılından beri Bursa Şehir Hastanesinde Biyomedikal Mühendisi olarak çalışmaktayım.

