



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA
TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM
TEDAVİSİNE YANITI YORDAYICI BİR FAKTÖR
OLARAK UYKUNUN YAPISAL ELEMANLARININ
DEğİŞİKLİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ekin even Sındır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA
TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM
TEDAVİSİNE YANITI YORDAYICI BİR FAKTÖR
OLARAK UYKUNUN YAPISAL ELEMANLARININ
DEğİşİKLİğİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ekin even Sındır

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan Yetkin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Psikiyatri ihtisasına başladığım ilk günden itibaren bana hekimliği öğreten, varlığını, desteğini her daim hissettiğim, klinik bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan başta klinik şefimiz Prof. Dr. Kâmil Nahit ÖZMENLER ve tez danışmanım Prof. Dr. Sinan YETKİN olmak üzere birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Özcan UZUN, Prof. Dr. Semra ULUSOY KAYMAK, Doç. Dr. Bülent Devrim AKÇAY, Doç. Dr. Taner ÖZNUR ve Doç. Dr. Seçil ÖZEN'e,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. Mehmet Ayhan CÖNGÖLOĞLU, Doç. Dr. Ali Rıza SONKAYA ve Uzm. Dr. Mustafa DANIŞMAN'a,

Destekleri ve rehberlikleri için başta Uzm. Dr. Beyazıt GARİP ve Uzm. Dr. Mehmet KOÇER olmak üzere deneyimleri ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm uzman hekimlerimize,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğim, eş kıdem asistan arkadaşlarım başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamdaki yardımları için sevgili arkadaşlarım Dr. Melis Merve ÖZER, Dr. Halil ŞEHİTOĞULLARI ve Dr. Eda ORTAKCI'ya,

Kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarım,

Hayatı, sevginin ve emeğin değerini öğreten, her zaman yanımda olup bana sonsuz güven ve destek veren canım annem, babam ve ağabeyime,

Her koşulda bana sevgisini ve desteğini hissettiren, beni yücelten, neşelendiren yol arkadaşım, sevgili eşim Ahmet'e ve ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ekin ÇEVEN SINDIR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.2.1. Genetik ve epigenetik.....	4
2.1.2.2. Biyolojik faktörler:.....	5
2.1.2.3. Psikolojik faktörler:.....	9
2.1.2.4. Sosyal faktörler	10
2.1.3. Tanı ve Klinik Belirtiler	10
2.1.4. Tedavi.....	12
2.1.4.1. Farmakolojik tedaviler	13
2.1.4.2. Psikoterapiler.....	13
2.1.4.3. Somatik tedaviler	13
2.1.5. Tedaviye Dirençli Depresyon	14
2.1.5.1. Tedaviye dirençli depresyonda tedavi seçenekleri.....	14
2.2. TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM	16
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	16
2.2.2. TMU'nun Kullanım Alanları	18
2.2.3. TMU'nun Depresyonda Kullanımı	18
2.2.4. TMU'nun Güvenilirliği ve Yan Etkileri	19
2.3. UYKU	19
2.3.1. Uyku Çalışmalarının Tarihçesi	19
2.3.2. Uykunun Nörofizyolojisi	20

2.3.3. Polisomnografi ve Uykunun Evrelemesi	23
2.3.3.1. Uyanıklık.....	25
2.3.3.2. NREM Evre 1 uykusu	25
2.3.3.3. NREM Evre 2 uykusu	25
2.3.3.4. NREM Evre 3 uykusu	25
2.3.3.5. REM uykusu.....	26
2.3.4. Uyku EEG’sinin Belirli Dalga Özellikleri ve EEG Paternleri	26
2.3.4.1. EEG dalga özellikleri	26
2.3.4.2. EEG paternleri.....	28
2.3.5. K Kompleks	28
2.3.6. Depresyon ve Uyku.....	30
2.3.7. TMU ve Uyku	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÖRNEKLEM.....	35
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	35
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	37
3.4. VERİ TOPLAMA VE ÖLÇÜM ARAÇLARI.....	38
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	38
3.4.2. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV).....	38
3.4.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	39
3.4.4. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ).....	39
3.4.5. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)	40
3.4.6. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)	40
3.4.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	41
3.5. YÖNTEM.....	41
3.5.1. Polisomnografi	42
3.5.2. TMU Prosedürü.....	43
3.5.3. K Kompleks Fenomenlerinin Hesaplanması.....	43
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	47

4. BULGULAR.....	48
4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	48
4.2. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	50
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN UYKU SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	51
4.4. TMU TEDAVİSİ VE ÖLÇEK PUANLARI.....	53
4.5. TMU TEDAVİSİ VE UYKU SKORLAMASI.....	56
4.6. K KOMPLEKS FENOMENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	59
4.7. TMU TEDAVİSİNE YANIT VEREN VE VERMEYEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	74
5. TARTIŞMA	81
5.1. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	81
5.2. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN BİLİŞSEL ÖZELLİKLERİ.....	82
5.3. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU KALİTESİ.....	83
5.4. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU YAPISI.....	83
5.5. TMU TEDAVİSİ VE ÖLÇEK PUANLARI.....	86
5.6. TMU TEDAVİSİ VE BİLİŞSEL ÖZELLİKLER.....	88
5.7. TMU TEDAVİSİ VE UYKU YAPISI.....	89
5.8. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN K KOMPLEKS PARAMETRELERİ	91
5.9. TMU TEDAVİSİ VE K KOMPLEKS PARAMETRELERİ	94
5.10. TMU TEDAVİSİNE YANITTA YAŞ VE CİNSİYET	94
5.11. BAŞLANGIÇ UYKU YAPISI, K KOMPLEKS PARAMETRELERİ VE TMU TEDAVİSİNE YANIT.....	95

5.12. TEDAVİYE YANIT VEREN HASTALARDA BAŞLANGIÇ ÖLÇEK PUANLARI İLE UYKU YAPI ELEMANLARI VE K KOMPLEKS PARAMETRELERİ DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	97
5.13. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLILIKLARI.....	100
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	101
6.1. SONUÇLAR	101
6.2. ÖNERİLER	103
7. KAYNAKLAR	105
8. ÖZGEÇMİŞ	119
9. EKLER.....	120
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	120
EK-2: TEZ KONUSU ONAYI.....	121
EK-3: BADEK VE EPK ONAYI.....	124
EK-4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU.....	126
EK-5: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	132
EK-6: HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)...	133
EK-7: PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)	134
EK-8: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME (MoCA)	135
EK-9: HASTA SAĞLIK ANKETİ-9	136
EK-10: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)	137

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin
5-HT2A	: Serotonin 2A Reseptörü
AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ARAS	: Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem
BADEK	: Bilimsel Araştırma Değerlendirme Eğitim Kurulu
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
EMG	: Elektromiyografi
EOG	: Elektrookülogram
EPK	: Eğitim Planlama Kurulu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Birliği
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IL	: İnterlöklin
iTBS	: Aralıklı teta burst stimülasyonu
KC	: K Kompleks
MAO-A	: Monoamin Oksidaz-A
MDB	: Majör Depresif Bozukluk

MoCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MSLT	: Çoklu Uyku Latans Testi
NMDA	: N-metil D-aspartat
NREM	: Hızlı Göz Hareketi Olmayan
PPT	: Pedikülopontin Tegmental Alan
PSG	: Polisomnografi
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
REM	: Hızlı Göz Hareketleri
rTMU	: Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SCID-5/CV	: DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu
SNGI	: Seçici Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri
SSGI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SWA	: Yavaş Dalga Aktivitesi
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
TDD	: Tedaviye Dirençli Depresyon
TMN	: Tubulomamiler Nükleus
TMU	: Transkraniyal Manyetik Uyarım
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
VLPO	: Ventrolateral Preoptik Çekirdek
WASO	: Uyku Başlangıcından Sonraki Uyanıklık Süresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5 Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanı kriterleri.....	11
Tablo 2. Spesifik EEG paternleri	28
Tablo 3. K fenomenleri	45
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının karşılaştırılması	50
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının dağılımları	51
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması	51
Tablo 8. Hastaların diğer uyku parametreleri.....	53
Tablo 9. Hastalara TMU öncesinde ve TMU'nun 20. seansı sonrasında uygulanan ölçeklerin puanlarının karşılaştırılması	53
Tablo 10. Hastalara TMU öncesinde, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasında uygulanan ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 11. Hastaların TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması	56
Tablo 12. Hastaların TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki diğer polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması	57
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin siklus sayıları.....	59
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin K kompleks parametreleri	60
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk ve son uyku siklusu K kompleks parametreleri	61
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan ve total asendan eğim K kompleks parametreleri	62
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklus desendan eğim K kompleks parametreleri	64
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus desendan eğim K kompleks parametreleri	65
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklus asendan eğim K kompleks parametreleri	66

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus asendan eğim K kompleks parametreleri	67
Tablo 21. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki İzole K değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 22. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-burst değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 23. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-sigma değerlerinin karşılaştırılması	70
Tablo 24. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-VSW değerlerinin karşılaştırılması.....	71
Tablo 25. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-VSW-sigma değerlerinin karşılaştırılması.....	72
Tablo 26. TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-delta değerlerinin karşılaştırılması	73
Tablo 27. TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K fenomenleri toplam değerlerinin karşılaştırılması.....	74
Tablo 28. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ve tedavi yanıtı dağılımları	75
Tablo 29. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla veren hastalarda yaş ve cinsiyet karşılaştırması.....	75
Tablo 30. Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi uyku yapısının karşılaştırılması	76
Tablo 31. Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi K Kompleks parametrelerinin karşılaştırılması	77
Tablo 32. Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile uyku yapı elemanları değişimi arasındaki ilişki	78
Tablo 33. Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile K Kompleks parametreleri değişimi arasındaki ilişki	79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TMU’nun çalışma prensibi ve etki mekanizması.	16
Şekil 2. 10-20 sistemi uyku EEG ölçümü. A, aurikula; C, santral; F, frontal; FP, frontoparietal; O, oksipital.....	24
Şekil 3. Hipnogram.	26
Şekil 4. Alfa dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.).....	27
Şekil 5. Beta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.).....	27
Şekil 6. Teta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.).....	27
Şekil 7. Delta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.).....	28
Şekil 8. MDB hastasında PSG kayıt örneği (Görsel Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Araştırmaları Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.).....	32
Şekil 9. Asendan ve desendan eğimler (Descending (D), middle (M), Ascending (A), Top (T) bölümleri. DS- Desendan Slope (Eğim), AS-Asendan Slope (Eğim). Kırmızı renkle taranmış alan desendan eğimde bulunan NREM-2 evresini, mavi renk desendan eğimde bulunan NREM-2 evresini ifade etmektedir.)	44
Şekil 10. TMU tedavisinin PHQ-9 puanları üzerindeki etkisi.....	54
Şekil 11. Hastalarda TMU öncesi, TMU’ nin 10. seansı ve 20. seansı sonrası HAM-D ölçeği puanlarındaki değişim	55
Şekil 12. Hastalarda TMU öncesi, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki toplam N1 evre süreleri	58
Şekil 13. Hastalarda TMU öncesi, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki N1(%) değerleri.....	59

ÖZET

**Ekin ÇEVEN SINDIR, Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında
Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisine Yanıtı Yordayıcı Bir Faktör
Olarak Uykunun Yapısal Elemanlarının Değişikliğinin Değerlendirilmesi.
Ankara, 2025**

Amaç: Major Depresif Bozukluk hastalarının önemli bir kısmının farmakolojik tedaviye yanıt vermediği bilinmektedir. Tedaviye dirençli depresyon, antidepresan etkinliğe sahip en az iki farmakolojik ajanın etkin doz ve süre uygulanmasına rağmen tedaviye yanıt alınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada tedaviye dirençli depresyon hastalarında, Transkraniyal Manyetik Uyarım tedavisinin uykuda gözlenen nörofizyolojik değişiklikler, uykunun makro ve mikroyapı elemanları, uyku bütünlüğü üzerindeki sonuçları, hastaların subjektif uyku yakınmaları, klinik depresyon belirtileri ve bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması, elde edilen nörofizyolojik bulguların klinik sonuçlarla olası bağıntıyı inceleyerek yeni bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif tasarıma sahip olan çalışmanın örneklemini Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran veya klinikte yatarak tedavi görmekte olan majör depresif bozukluk tanısı almış, etkin süre ve dozda tedavi almasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen dirençli depresyon vakalarından TMU tedavisi uygulanmakta olan 13 hasta ile depresyon grubuyla uyku parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla 10 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. Katılımcılara SCID-5'e göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme, sosyodemografik veri formu, ardından MDB tanılı gruba Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hasta Sağlık Anketi-9, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) uygulanmıştır. TMU tedavisine başlamadan önce biri baseline olmak üzere 2 gece, 10. TMU'dan sonra 1 gece, 20. TMU'dan sonra 1 gece, toplamda 4 gece olacak şekilde yaklaşık 7 saat süren polisomnografi (PSG) kaydı yapılmıştır. Ölçekler belirli seanslarda tekrarlanmıştır. Psikiyatrik öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubuyla eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda ise 2 gece aynı koşullarda

polisomnografi kaydı yapılmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiştir.

Bulgular: MDB ve kontrol grubu arasında sosyodemografik fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların MoCA puanları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.01$). Hastaların PUKİ puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaların REM latansı süreleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastaların toplam REM süreleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin toplam uyku süreleri, uyku latansı, uyku etkinliği, toplam N1, N2, N3 evre süre ve yüzdeleri (%), REM yüzdesi, WASO süreleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). TMU tedavisi öncesine göre TMU'nun 20. seansında HAM-D ve PHQ-9 puanlarında düşüş saptandı ($p<0.001$, $p<0.01$). TMU tedavisi öncesine göre TMU'nun 20. seansında MoCA puanlarında artış saptandı ($p<0.01$). Hastalarda TMU tedavisi öncesi ile TMU'nun 10. Ve 20. seansında PUKİ puanları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). TMU'nun 10. seansına göre, 20. seansındaki toplam N1 evre süresi ve yüzdesi (%) daha kısa bulundu ($p<0.05$). Hastaların TMU öncesi ile TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı arasında toplam uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, toplam uyanıklık süresi, uyku etkinliği değerleri, N2, N3 ve REM süreleri, uyanıklık, N2 ve N3 yüzde (%) değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerin siklus sayıları kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.001$). Hastaların K-delta toplam değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin toplam izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin ilk siklustaki izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K-delta, K-fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastaların son siklus K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklustaki izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K-fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun total desendan ve total asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin total desendan izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark

bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin total asendan izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW-sigma, K-VSW-sigma, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk ve son uyku periyodu desendan izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K-delta, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun ilk uyku periyodu asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu asendan İzole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu asendan izole K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K-delta, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansındaki ilk siklus, son siklus, total desendan, total asendan, ilk siklus desendan, son siklus desendan, ilk siklus asendan, son siklus asendan izole K, K- burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, K-delta, K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla veren hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi yanıtı olmayan, tedavi yanıtı olan ve kontrol grubunun uyku yapı elemanları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviye yanıtı olmayan, tedaviye yanıtı olan ve kontrol grubu K-delta toplam değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Diğer K kompleks parametrelerinde fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviye yanıt veren hastalarda; tedavi öncesi HAM-D ve PUKİ ve MOCA ölçek puanları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki uyku yapı elemanları değişimi arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviye yanıt veren hastalarda; tedavi öncesi HAM-D ve PUKİ puanları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki K kompleks parametreleri değişimi arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi öncesi MOCA puanları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki K-WSW değişimi arasında ters yönlü ilişki olduğu görüldü. Diğer K Kompleks parametreleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: TMU tedavisi sonrasında HAM-D ve PHQ-9 ölçek puanlarındaki anlamlı azalma, TMU'nun antidepresan etkinliğini desteklemektedir. MDB'de yavaş dalga uykusu ve toplam uyku süresinde azalma ile ilgili literatür bulguların aksine, her iki grupta bu parametrelerde farklılık olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubunda REM

latansının depresyon grubuna kıyasla daha kısa olduğu ve REM süresinin kontrol grubunda daha uzun olduğu saptanmıştır. REM yüzdesinde her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. TMU tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisini destekler nitelikte tedavi sonrasında MoCA puanlarında belirgin artış görülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası uyku yapı parametreleri arasında farklılık saptanmamıştır. MDB’de kontrol grubuna kıyasla K kompleks değerlerinde görece düşüklük beklenmesi hipotezimizin aksine, K-delta indeksinde MDB’de fazlalık saptanmış olup diğer K fenomenlerinde farklılık saptanmamıştır. MDB grubunda kontrol grubuna göre siklus sayılarının daha az olduğu görülmüştür. MDB olgularında TMU tedavisi öncesi ve sonrasında K fenomenleri değerleri arasında fark saptanmamıştır. TMU tedavisine yanıt verenlerle vermeyenler arasında cinsiyet ve yaş açısından farklılık saptanmamıştır. Tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların TMU öncesi uyku yapısı ve K kompleks parametrelerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu, uyku yapısı elemanlarının ve K kompleks parametrelerinin TMU tedavisine yanıt açısından yeterli bir prediktör faktör olmadığını düşündürmektedir. Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç HAM-D, PUKİ, MoCA ölçek puanları ile uyku yapı elemanlarındaki değişim arasında korelasyon bulunmamıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç HAM-D ve PUKİ puanları ile K Kompleks parametrelerindeki değişim arasında korelasyon bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Uyku, MDB, Tedaviye Dirençli Depresyon, TMU, K kompleks

ABSTRACT

Ekin ÇEVEN SINDIR, Evaluation of Changes in the Structural Elements of Sleep as a Predictive Factor for Response to Transcranial Magnetic Stimulation Therapy in Treatment-Resistant Depression Patients. Ankara, 2025

Objective: It is well known that a significant proportion of patients with Major Depressive Disorder (MDD) do not respond to pharmacological treatment. Treatment-resistant depression (TRD) is defined as the failure to achieve a therapeutic response despite the administration of at least two pharmacological agents with antidepressant efficacy at an adequate dose and duration. This study aims to investigate the relationship between transcranial magnetic stimulation (TMS) therapy and neurophysiological changes observed in sleep, macro- and microstructural elements of sleep, sleep integrity, subjective sleep complaints, clinical depressive symptoms, and cognitive functions in patients with treatment-resistant depression. Furthermore, the study seeks to examine the possible association between neurophysiological findings and clinical outcomes to determine whether these findings can serve as a novel biomarker for treatment response.

Materials and Methods: This prospective study was conducted at the Psychiatry Outpatient Clinic of Gülhane Training and Research Hospital. The sample consisted of 13 patients diagnosed with major depressive disorder who had not responded to adequate-duration and adequate-dose treatment and were receiving TMS therapy. Additionally, a control group of 10 healthy individuals was included to compare sleep parameters with the depression group. Participants underwent the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5) and completed a sociodemographic data form. Subsequently, the MDD group was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Polysomnography (PSG) recordings, lasting approximately seven hours per night, were conducted for a total of four nights: two nights before the initiation of TMS therapy (one serving as the baseline), one night after the 10th TMS session, and one

night after the 20th TMS session. The assessments were repeated at specific sessions throughout the study. In the healthy control group—who had no psychiatric history and were matched to the patient group in terms of age and gender—PSG recordings were conducted under identical conditions for two nights. The collected data were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: No significant sociodemographic differences were found between the MDD and control groups ($p>0.05$). Patients had lower MoCA scores than the control group ($p<0.01$) and higher PSQI scores ($p<0.05$). REM latency was significantly longer in the patient group compared to the control group ($p<0.05$), while total REM duration was shorter in patients ($p<0.05$). No significant differences were observed between the groups regarding total sleep time, sleep latency, sleep efficiency, total N1, N2, and N3 stage durations and percentages (%), REM percentage, or WASO duration ($p>0.05$). Following the 20th session of TMS therapy, a significant reduction was observed in HAM-D and PHQ-9 scores compared to baseline ($p<0.001$, $p<0.01$). MoCA scores increased significantly at the 20th session compared to pre-TMS levels ($p<0.01$). However, there was no significant difference in PSQI scores between pre-TMS and the 10th or 20th TMS sessions ($p>0.05$). Compared to the 10th session, N1 stage duration and percentage (%) were significantly lower at the 20th session ($p<0.05$). No significant differences were found between pre-TMS, the 10th session, and the 20th session in terms of total sleep time, sleep latency, REM latency, total wake time, sleep efficiency, N2, N3, and REM durations, or wakefulness, N2, and N3 percentages ($p>0.05$). The number of sleep cycles was significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0.001$). The total K-delta values were significantly higher in the patient group than in the control group ($p<0.05$). However, there were no significant differences between the patient and control groups in total isolated K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, or K-complex phenomena values ($p>0.05$). Similarly, no differences were found in the total values of these K-complex parameters during the first sleep cycle ($p>0.05$). However, K-delta values in the last sleep cycle were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.05$), while no significant differences were observed in other K-complex parameters in the last sleep cycle ($p>0.05$). The total descending and total ascending K-delta values were

significantly higher in the patient group than in the control group ($p < 0.05$), but no significant differences were found in total descending and ascending values of isolated K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, or K-complex phenomena ($p > 0.05$). Similarly, no significant differences were detected in descending and ascending K-complex parameters during the first and last sleep periods ($p > 0.05$). However, ascending K-delta values in the first sleep period were significantly higher in the patient group than in the control group ($p < 0.05$). No significant differences were found in the total values of other ascending K-complex parameters in the first and last sleep periods ($p > 0.05$). Additionally, no significant differences were observed in isolated K, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-VSW-sigma, or K-delta parameters across pre-TMS, the 10th session, and the 20th session for the first cycle, last cycle, total descending, total ascending, first cycle descending, last cycle descending, first cycle ascending, or last cycle ascending measurements ($p > 0.05$). There were no significant differences in age and gender between responders and non-responders to TMS ($p > 0.05$). Furthermore, no significant differences in sleep structure elements were observed among non-responders, responders, and the control group ($p > 0.05$). However, a significant difference was found in total K-delta values between these groups ($p < 0.05$), while no differences were detected in other K-complex parameters ($p > 0.05$). In responders, no correlation was found between baseline HAM-D, PSQI, or MoCA scores and changes in sleep structure elements before and after treatment ($p > 0.05$). Similarly, no correlation was found between baseline HAM-D and PSQI scores and changes in K-complex parameters before and after treatment ($p > 0.05$). However, in responders, a negative correlation was observed between baseline MoCA scores and changes in K-VSW values before and after treatment. No significant correlations were found for other K-complex parameters ($p > 0.05$).

Conclusion: The significant reduction in HAM-D and PHQ-9 scores following TMS therapy supports the antidepressant efficacy of TMS. Contrary to findings in the literature suggesting reductions in slow-wave sleep and total sleep duration in MDD, no differences were observed in these parameters between the two groups. However, REM latency was longer, and total REM duration was shorter in the MDD group compared to the control group, while no difference was found in REM percentage. The

observed increase in MoCA scores after treatment suggests that TMS has a positive effect on cognitive functions. No significant differences were found in sleep structure parameters before and after treatment. Contrary to our hypothesis that K-complex values would be lower in MDD compared to controls, an increase in K-delta indices was found in MDD, while no differences were observed in other K-complex phenomena. Additionally, the number of sleep cycles was lower in the MDD group compared to the control group. No significant changes were observed in K-complex values before and after TMS therapy in MDD cases. Furthermore, no differences in sex or age were found between responders and non-responders to TMS. Comparisons of pre-TMS sleep structure and K-complex parameters between responders and non-responders showed no significant differences. This finding suggests that sleep structure elements and K-complex parameters may not be sufficient predictors of response to TMS therapy. In responders, no correlation was found between baseline HAM-D, PSQI, or MoCA scores and changes in sleep structure elements. Likewise, no correlation was observed between baseline HAM-D and PSQI scores and changes in K-complex parameters. However, a negative correlation was detected between baseline MoCA scores and changes in K-WSW values before and after treatment. No significant correlations were found for other K-complex parameters.

Keywords: Sleep, Major Depressive Disorder, Treatment-Resistant Depression, TMU, K-complex

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon, tipik olarak olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan artık eskisi gibi zevk alamamaya ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık yanında keder ve elem duygularıyla seyretmektedir. Bu dönemde depresif duyguduruma eşlik eden değersizlik, suçluluk gibi düşünceler olabilir. Bununla birlikte tabloya vejetatif fonksiyonlarda bozulma gerek zihinsel gerekse fiziksel anlamda enerji kaybı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama, düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama ve işlevsellikte azalma eşlik edebilir. Tek bir nöbet ya da yineleyici nöbetler şeklinde görülebilen depresyon (1) artan sağlık hizmeti maliyeti, intihar riskinde artış, üretkenlik kaybı ile ilişkilidir. Tedaviye dirençli depresyon, en az iki farklı antidepresanın uygun doz ve süreyle kullanıldığı halde, hastanın herhangi bir iyileşme göstermemesi durumudur (2). Mevcut farmakolojik müdahaleler, tedaviye dirençli depresyon hastalarının yaklaşık üçte birinde kısmi bir yanıt dahi sağlamaz ve yalnızca üçte birinde remisyona elde edilir. Bu durum, hastaların çeşitli farmakolojik ajanlarla yapılan tedavi denemeleri sonrasında remisyona oranlarının giderek azaldığını gösteren çalışmalara yansımaktadır. TDD'nin yükü, süresi uzadıkça artar; bu durum, fonksiyonel ve sosyal işlevsellikte bozulma riski, yaşam kalitesinde kayıplar ve somatik hastalıklar ile intihar riskinin önemli derecede artması gibi ciddi sonuçlara yol açar (3). TDD'de tedavi seçenekleri sınırlı olmakla birlikte genellikle ilaç değişimi ya da doz artırma, ilaç kombinasyonları, EKT ve TMU gibi nörostimülasyon yöntemleri sıklıkla tercih edilen tedavi seçenekleridir (4). FDA tarafından Transkraniyal manyetik uyarım tedavisinin, MDB tedavisinde etkin ve güvenilir bir seçenek olarak onaylanmasıyla birlikte (5) son dönemde yapılan çalışmalarda, TDD için TMU tedavisinin önemli antidepresan etkiler gösterdiğini ve bunun yanı sıra diğer ilgili semptomların hafifletilmesine yardımcı olabileceğini ortaya koyulmuştur (6). Majör depresif bozuklukla ilişkili önemli semptomlardan biri uyku bozukluğudur. Uyku, fizyolojik bir ihtiyaç olmasının yanı sıra öğrenme, bellek ve duygudurum düzenlemesiyle de ilişkilidir. Ruhsal bozuklukların çoğunda, uykudaki niceliksel ve niteliksel değişiklikler, en sık karşılaşılan yakınmalardan biridir. Depresyon hastalarında uykunun iyileştirilmesi, sonuçların iyileşmesine neden olduğu

bilinmektedir (7, 8). Uyku ile depresif bozukluklar arasındaki ilişki karmaşık ve güçlüdür; depresyon, uyku problemlerine yol açabileceği gibi, uyku sorunları da depresyona neden olabilir ya da ona eşlik edebilir. Ayrıca, uyku bozuklukları, depresif bozukluğu olan hastalarda genellikle hastalığın şiddetinin artmasıyla ilişkilidir. Ruhsal bozukluklar söz konusu olduğunda, uyku parametreleri en çok depresif bozuklukta incelenmiştir (9). REM uykusu parametreleri, özellikle REM yoğunluğu ve delta uykusunun uyku dönemi boyunca değişikliği, bu hastalığın temel fizyolojik mekanizmaları ile ilişkili olduklarından hala depresyon için önemli biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir (10). Uyku araştırmaları, depresyon tedavi modelinin erken aşamalarda belirlenebileceğini öne sürmüş olup tedavi sonrası REM latansındaki uzama, tedaviye olumlu yanıt alındığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, uyku parametrelerindeki patolojileri daha belirgin olan vakalarda tedaviye yanıtın daha kötü olduğu gözlemlenmiştir. Bu veriler ışığında, uyku çalışmalarından elde edilen bulgular, tedaviye yanıtın daha iyi olmasını ve hastalığa bağlı morbiditeyi azaltmasını beklemeyi mümkün kılmaktadır (8). Literatür incelendiğinde, uykunun makro ve mikro yapısal elemanları ile TMU tedavisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olduğu değerlendirilmiştir. Bu araştırma ile TMU tedavisi uygulanacak dirençli depresyon hastalarının polisomnografik kayıtlarını inceleyerek, TMU'nun uykunun yapısal elemanları üzerindeki etkisini gözlemlemek ve uykunun mikro yapı elemanları üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu araştırmak ve rTMU'nun günlük uyku hali ve depresyonun klinik göstergeleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ayrıca klinik sonuç ile nörofizyolojik değişiklikler arasındaki olası ilişkiyi araştırmak ve bu durumunun bir gösterge belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca uyku kalitesinin kognitif alanla ilişkisini değerlendirmesi ve bireysel tedavi planı sağlayabilme açısından da önemli bilgiler elde edilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Depresyon; keder ve elem duygusunu içeren, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması ile seyreden duygusal bir yaşantıdır. "Depress" sözcüğü, Latince kökenli "depressus" kelimesinden türemiştir ve "çöküntü" anlamına gelir (1). Majör depresif bozukluk, en az 2 hafta süren depresif duygudurum veya anhedoni (normalde keyif alınan aktivitelerden keyif almada azalma) ile tanımlanır ve belirgin iştah değişikliği, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, özbenlik saygısında azalma, değersizlik veya suçluluk duyguları, hafıza ve konsantrasyon problemleri, tekrarlayan intihar düşüncesi veya girişimleri, uyku düzeninde bozulma (uyku süresinde artış ya da azalma) gibi bulgular depresif dönemin belirleyici özellikleridir (7). Depresyon dünyada en sık görülen psikiyatrik hastalıktır. Her yaşta görülebilmesiyle birlikte kadınlarda özellikle 35-45 yaş arasında, erkeklerde ise 55 yaş sonrasında daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat daha sık görüldüğü, yaş ilerledikçe ise cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı bilinmektedir. İlk depresif atak yaşı önemli olup, erken yaşta depresyon dönemi yaşayan kişilerde yaşam kalitesi daha çok bozulmakta hem mesleki hem de sosyal işlevsellik daha belirgin düşmekte, bedensel ve ruhsal hastalıkların birlikteliği artmakta ve depresif dönemlerin sıklığı ve şiddetiyle birlikte intihar girişimlerinde artış olmaktadır. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, depresyonun yaşam boyu prevalansı %4,9 ile %17,1 arasında değişmektedir (1, 11, 12). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda depresyon yaygınlığı, genel nüfusta %14- 25, yaşlılarda %29 olarak bildirilmiştir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasında ise, 12 aylık unipolar depresif epizot yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 tüm nüfusta %4 olarak bulunmuştur (11). Birinci ve ikinci basamak tedavi merkezlerine herhangi bir sebeple başvuran hastalarda depresyon prevalansının normal topluma göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Depresyon riskinin diğer tıbbi hastalıklara sahip bireylerde arttığı, üstelik kronik rahatsızlıklara eşlik etmesi durumunda mevcut hastalığın da kliniğini olumsuz anlamda etkilediği bilinmektedir (14). Diyabet hastalarında (15), kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (16), inme

geçirenlerde (17) ve huzurevinde yaşayanlarda, bakım gerektiren hastalığı olan bireylerde depresyon riskinin (18) arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, çocukluk çağında ihmal, duygusal ya da fiziksel istismara maruz kalmanın depresyonla ilişkili olduğu ve bu durumun duygu düzenlemede güçlüklerle neden olduğu bildirilmiştir (19). Batılı olmayan toplumlarda depresyon kendini genellikle somatik yakınmalarla gösterirken, batılı toplumlarda suçluluk duygusu, özbenlik saygısında düşüklük yakınmaları ile ortaya çıktığı dikkat çekmiştir. Göçler, sınıfsal ayırım, kısa ya da uzun süreli işsizlik, ayrılmış, boşanmış ve dul olmak (20), düşük sosyoekonomik düzey, okuryazar olmamak depresyonun ortaya çıkışını ve yaygınlığını arttırıcı diğer etmenlerdendir (21, 22). Tedavi edilmeyen depresyon yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi sorunlara sebep olmaktadır (1). Ölümcül olmayan sağlık sonuçlarına atfedilen yükün büyük bir miktarından ve tüm dünyada maluliyetle geçirilen yılların yaklaşık %12'sinden tedavi edilmeyen depresyon sorumludur (20). Depresyon kronikleşme özelliği yanında, neden olduğu iş ve sosyal yaşantıdaki kayıplar ve güncel aktivitelerde oluşturduğu olumsuzluklarla tüm tıbbi hastalıklar arasında yeti kaybı yönünden 4. sırada yer alır (1).

2.1.2. Etiyoloji

Depresyonun etiyojisi ile ilgili kesin ve tek bir mekanizma tanımlanmamış olup etiyojisinde rol oynayan faktörler birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılmamış genetik, biyolojik ve psikososyal faktörler olarak ele alınmaktadır.

2.1.2.1. Genetik ve epigenetik: Yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde depresif bozukluk riskinin %40, dizigot ikizlerde ise %11 olduğu gösterilmiş olup ailesinde depresyon öyküsü olanlarda erken başlangıç, çok sayıda depresif atak ve aynı ailede çeşitli duygudurum bozukluklarının görülme sıklığında artış bildirilmiştir (23). Sağlıklı popülasyon ile yapılan karşılaştırmalarda depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresif bozukluk geliştirme riskini yaklaşık 3 kat artmış olduğu belirlenmiştir (24).

Serotonin, depresyonun patofizyolojisinde ve tedavisinde sıklıkla üzerinde durulan ve çalışmalarda en geniş bilgi birikiminin olduğu nörotransmitterdir. Yapılan çalışmalarda serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazla ilgili gen polimorfizminin ve serotonin taşıyıcılarını kodlayan genlerde ve ilgili reseptörlerde meydana gelen değişikliklerin depresyona yatkınlaştırıcı bir etmen olduğu gösterilmiştir. En çok üzerinde durulan polimorfizm, serotonin taşıyıcısı geninde gözlenen uzun ve kısa alel polimorfizmi olmakla birlikte kısa alele sahip olan kişilerde depresyon yatkınlığının daha fazla olduğu gösterilmiş ve ayrıca kısa alel taşıyan kişilerin hayata adaptasyon ve stres toleransının daha kısıtlı olduğu ve buna ikincil depresyona yatkınlığının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca SSGI grubu ilaçların yanıtının, serotonin taşıyıcısına bağlı polimorfik bölge ile yakından ilişkili olduğu; uzun alelin SSGI grubu ilaçlara daha iyi yanıt verme ve daha az yan etki görme ile kısa alelin ise bazı antidepresanlarla (örneğin paroksetin) yüksek yan etki görme riski ile ilgili olduğu belirlenmiştir (1, 25). Majör depresif bozukluk açısından yatkınlaştırıcı nitelikte diğer gen polimorfizmleri arasında glukokortikoid reseptör geni NR3C1, MAO-A geni, glikojen sentaz kinaz-3 β geni ve grup-2 metabotropik glutamat reseptör geni olduğu söylenebilir (25). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmaların da depresif tabloya neden olabileceği son yıllarda üzerinde durulan bir çalışma konusu olmakla birlikte, depresyon hastaları ve sağlıklı bireyler ile yapılan postmortem incelemelerde frontal korteks materyalinde DNA metilasyonu açısından farklılığın tespit edildiği anlaşılmış ve bu farklılığın depresyona neden olabilecek epigenetik mekanizmalar ile korele olduğu görülmüştür (26).

2.1.2.2. Biyolojik faktörler:

a. Biyolojik Aminler: Monoamin hipotezi ilk olarak 30 yıl önce ortaya atılan, depresyonun nöradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki defisit nedeniyle oluştuğunu ve antidepresanların bu nöronal lezyondaki normal işleyişi yeniden sağlayarak depresyonu tedavi edeceğini ileri süren bir görüştür. Fakat süreç içerisinde antidepresan ilaçların monoamin miktarlarını hızla arttırmasına rağmen tedaviye istenen cevabın yavaş gelişmesi ve bazen de tedaviye yanıt alınamaması yönünden bu hipotezin depresyonun patofizyolojisini açıklamada yetersiz kaldığı

görülmüş olup bu sonuç, depresyonun multifaktöryel bir hastalık olduğu yönünde görüşleri desteklemiştir (27).

o **Serotonin:** Serotonerjik nöronlar, beyinde raphe çekirdeğinde yoğun olarak bulunmakla birlikte, duygudurum bozukluklarında sıklıkla sapma görülen uyku uyanıklık döngüsü, libido, yeme içme davranışı, bilişsel yetiler, sirkadiyen ritm, ruh hali gibi temel duygu ve davranışların koordinasyonunda temel rol oynar (28). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda, BOS'ta ve beyinde serotonin metabolitlerinin (5-HIAA) miktarının azalması, plazma triptofan konsantrasyonlarının azalması, 5-HT gerilim inhibitörlerinin antidepresan etkinlik göstermesi, tedavi sonrasında 5-HT nörotransmisyonunun artması, plateletlerde 5-HT₂ bağlayıcı bölgelerin yoğunluğunda artış görülmesi serotonerjik işlev değişikliklerinin majör depresyon patofizyolojisinde etkili olduğunu göstermiştir (29).

o **Dopamin:** Dopaminerjik yollar, hipokampusün ventral subikulumu ve bazolateral amigdala gibi beynin birçok bölgesinin kontrolü altındadır (30). Yapılan çalışmalarda dopaminerjik nörotransmisyonun azalmasının depresyonda rol oynadığı, ve dopamin ile ilişkili bozukluklarda özellikle konsantrasyon bozukluğu ve anhedoni gibi semptomların belirgin olduğu anlaşılmıştır. Anhedoni, ödüle striatal yanıtın azlığı ile ilişkilendirilmiştir (31). Depresyonla ilgili postmortem çalışmalarda, BOS'ta ve beynin ilgili alanlarında dopamin metaboliti olan homovalinik asidin azaldığı gösterilmiştir (32).

o **Nörepinefrin:** Noradrenerjik nöronların çoğunluğu lokus seruleusta bulunur ve lokus seruleus bilişsel yetilerde, emosyonel düzenlemede ve davranışlarda önemli işleve sahiptir (33, 34). Depresyondaki hastalarla yapılan çalışmalarda; MAO-A aktivitesi artışı, BOS'ta ve idrarda düşük nörepinefrin metaboliti, locus seruleusta nörepinefrin taşıyıcılarının azalması, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artışı ve depresif hastalarla yapılan postmortem çalışmalarda noradrenerjik nöron sayısında azalma, noradrenerjik disfonksiyonun depresyonun etyolojisinde yer aldığını kanıtlar niteliktedir (1, 35).

o **Diğer nörotransmitterler:** Çok sayıda nörobiyolojik çalışmada glutamat nörotransmisyonunun bellek ve öğrenme üzerinde etkisi olduğu, özellikle hipokampüsteki glutamat aktivitesinin bilişsel süreçlerle çok yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Glutamaterjik iletimin bozulmasının, depresyonun etyolojisinde önemli yeri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bir NMDA antagonisti olan ketaminin TDD’de etkili ve hızlı antidepresan etkinlik gösterdiği yapılan çalışmaların doğruluğunu kanıtlar niteliktedir (37). Beyinde inhibitör görevde olduğu bilinen GABA nörotransmitterinin, depresyonun patofizyolojisinde yer aldığı ve depresyon hastalarının beyin omurilik sıvılarında, serum kan düzeyinde düşük miktarlarda saptandığı gözlenmiştir (38). Bunların dışında asetilkolin, histamin ve daha birçok nörotransmitterin depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (1).

b. Nöroendokrin sistem: Major depresyonda kullanılan antidepresanlara bir grup hastadan yanıt alınırken, bazı hastalarda ilaçlara yanıt alınamaması, depresyonda farklı patofizyolojik neden arayışına gidilmesine sebep olmuştur ve depresyonun etiyolojisi ile ilgili çalışmalarda HPA eksenindeki değişiklikler dikkat çekmiştir. Sağlıklı bireylerde kortizol, ACTH ve CRH düzeyleri çeşitli uyarıcılara (emosyonel ve fiziksel stres vb) uyum sağlanması amacıyla artış göstererek cevap verme yeteneğine sahiptir (33, 39). MDB hastalarında, HPA eksenindeki aşırı aktivasyon ile CRH, ACTH, kortizol hipersekresyonu olduğu ve glukokortikoid duyarlılığının azaldığı gözlemlenmiştir (39, 40). HPA eksenindeki bozuklukları göstermek amacıyla sağlıklı bireyler ile depresif hastalarda yapılan deksametazon supresyon testinde sağlıklı bireylerde baskılanma olurken, MDB hastalarının yaklaşık %50’sinde deksametazon supresyon testinde baskılanma olmadığı görülmüş ve bu durumun HPA eksenindeki bozukluktan ve CRH’nin aşırı salgılanmasına bağlı hipofiz bezi desensitizasyonundan kaynaklı olduğu düşünülmüştür (41, 42). Kortikotropininin anormal artışı depresyonda görülen anksiyete, görece artmış sabah çökkünlüğü, uyku ve iştahta bozulma, cinsel istek kaybı ve bilişsel bozukluğa neden olmaktadır (40). Hipotiroidizmde psikomotor aktivite azalması, depresyon, bitkinlik, suisidalite, bellek fonksiyonlarında azalma gibi bulgular görülürken; hipertiroidizmde kaygı, depresyon, emosyonel labilite, psikomotor aktivitede artış şeklinde belirtiler gözlenir. MDB’de en sık görülen

hipotalamik-pitüiter-tiroid aksı değişikliği kanda T4 hormon miktarındaki artış, TRH yüklemesine TSH yanıtı ve nokturnal TSH yüksekliğindeki azalmadır (1, 33).

c. Nöroanatomik sistem: Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında depresyon hastalarının DLPFK, lateral orbitofrontal korteks, ön singulat ve hipokampus, ventral striatum, amigdala gibi limbik ve frontal beyin bölgelerinde değişikliklerin depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (12). Depresif hastalarla yapılan bölgesel kan akım çalışmalarında saptanan ventromedial prefrontal korteks hiperaktivitesi anksiyete ve depresif ruminasyonlarda artma ile ilişkilendirilirken; DLPFK’de saptanan hipoaktivite, tepkisizlik, çalışma belleği bozuklukları, psikomotor yavaşlama ile ilişkilendirilmiştir (43). Depresif bireylerde orbitofrontal korteks, ön ve arka singulat loblarda ve temporal lobda sağlıklı bireylere göre kortikal gri madde kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır (44). Hipokampus hacimleri ile ilgili yapılan üç boyutlu manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte yaygın veri, depresyonda hipokampal atrofinin olduğu yönündedir, hipokampal nöronlardaki bu hasara depresif hastalardaki yüksek glukokortikoid düzeylerinin neden olduğu düşünülmekte ve hipokampal atrofi özellikle depresyonda görülen bellek fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmektedir (45, 46). Diğer bazı belirgin değişiklikler arasında kaudat çekirdek hacminde azalma, hipofiz hacminde artış, frontal kortikal bölgelerde hipoaktivite, amigdala ve diğer limbik bölgelerde hiperaktivite sayılabilir (35).

d. Nöroinflamatuvar süreçler: Depresyondaki hastaların periferik kan ve beyin omurilik sıvılarında TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artış olduğu, bu proinflamatuvar sitokinlerin libidinal enerji düşüklüğü, merak ve ilgide azalma, sosyalleşmede azalma, beslenmede azalma, uyku anomallikleri, bilişsel işlevlerde değişiklikler gibi hastalık davranışına neden olduğu saptanmıştır. Depresyonda önemli bir risk faktörü olan stresin, HPA aksında hiperaktivasyona sebep olmasıyla nöroinflamatuvar süreçlerin başladığı ve stres varlığında glukokortikoidlerin proinflamatuvar özelliğinin dominant olduğu, aynı zamanda sitokinlerin de HPA aksını aktive ederek proinflamatuvar yanıtı neden olduğu düşünülmektedir. Böylece HPA eksenini ile inflamasyonun korele çalıştığı ve aynı hastalarda yüksek glukokortikoid

düzeylerinin IL-1, IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek düzeyi ile birlikte saptandığını bildirmektedir (43, 47).

2.1.2.3. Psikolojik faktörler:

a. Bilişsel kuram: A.T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen bilişsel kurama göre depresyon bir bilişsel bozukluktur. Bilişsel bozukluğa sekonder olarak çökkünlük ortaya çıkar. Geleneksel bilişsel modele göre depresyonda bilişsel üçlü kavramı, şemalar ve bilişsel çarpıtmalar olarak üç temel kavram ortaya çıkar. Bilişsel üçlü kavramı kişinin benliğine, hayata ve geleceğe dair karamsar bakış açısına sahip olması, bilişsel çarpıtmalar deneyimlerimiz ve aksi kanıtlar bulunmasına rağmen zihnimizdeki negatif filtreler nedeniyle yanlış düşünme biçimidir. Hayatın başlangıcından itibaren ortaya çıkarak yerleşen, kendiliğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar (şemalar) nedeniyle bu şemaları tetikleyecek çeşitli yaşam olaylarında şema aktifleşir ve işlevsiz düşünceler ortaya çıkar, kişi olaylara olumsuz yönlerden bakmaya başlar. Şemaların baskınlığında kişi değersizdir, sevilmiyordur, gelecek umutsuzlukla doludur. Bu düşünceler gerçekliği yansıtmasa da engellenemez, çarpıtılmıştır ve bu nedenle çökkünlüğün sürmesine neden olur (12, 48).

b. Psikanalitik kuram: Freud 1917 yılında depresyon ile ilgili yayımladığı “Yas ve Melankoli” isimli eserinde, kaybedilen nesnenin içe atılması ve böylece nesneye olan öfkenin benliğe yönltilmesi olarak tanımlar. Freud’a göre depresyondaki kişinin egosunda olan bölünme ile egonun bir kısmı diğerine karşı dışsal bir nesneymişçesine eleştirel bir konumdadır, daha önce sevilen kişi içe alınmıştır ve bu öfke aslında benliğe değil içe alınan nesneye karşıdır (49, 50). Edith Jacobson, doyuma ulaşamama durumunda yaşanan hayal kırıklığı nedeniyle öfke hissedildiği ve doyuma ulaşmak amacıyla saldırgan tutumlarda bulunulduğunu, istenilenin elde edilememesi halinde de öfkenin benliğe yöneldiği ve benlikte oluşan değersizleşme ile depresyonun ortaya çıktığı görüşünü savunur. John Bowlby’nin savunduğu bağlanma kuramında ise anne ve babanın çocuklarıyla sevgi, saygı, güven ve desteklemeden uzak, aşırı eleştirel ve baskıcı tutumda bulunarak kurdukları ilişkilerde, çocuklarda benlik saygısında düşüklük ve yetersizlik temalarının baskın olduğu ve bireylerin hayattaki zorluklar karşısında toleranslarının düşük olması

sebebiyle depresyona yatkın olduklarını savunur (49). Edward Bibring'e göre depresyon, egonun hedeflenen arzulara ve doyumlara ulaşamaması ile ortaya çıkan narsistik kırılmanın duygulara yansımasıdır. Erken yaşlarda çaresizlik durumuna fiksasyon depresyona zemin hazırlar (51).

c. Davranışçı Kuram: Davranışçı kurama göre depresyon Seligman'ın öğrenilmiş çaresizlik görüşü ile açıklanmıştır (12). Bireyin kontrol edemediği ve hoşnut olmadığı bir sonuçla karşılaşınca hissettiği çaresizlik duygusu, nedensel yüklemelere sebep olur. Yüklemelerin genelleştirilmesi, kontrol algısının bozulması ile kontrol edilebilecek durumlarda dahi pasif kalma, çaba göstermeme davranışları ile sonuçlanır ve çaresizlik hissi davranışlarda ve bilişlerde edilgenliğe sebep olarak depresyona neden olur (52).

2.1.2.4. Sosyal faktörler: Olumsuz yaşam olayları ile depresyon arasında sıkı bir ilişki olduğu düşünülmektedir ve yapılan çalışmalarda depresif dönemin başlamasından önce sevgi kaybı, ilişkilerde bozulma, maddi kayıp gibi bir çok stres etkeni olabilecek faktörün deneyimlenmiş olduğu gözlemlenmiştir (53). Bunların dışında, kadın olmak, düşük eğitim düzeyi, yakın ilişki ve sosyal destek azlığı, düşük sosyoekonomik durum, işsiz ve bekar olmak depresyon için risk faktörleri arasında yerini alır (54).

2.1.3. Tanı ve Klinik Belirtiler

Depresyon tanısı, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-5 tanı ölçütlerindeki kriterler dikkate alınarak konulur (55). Kodlandırma için de Dünya sağlık örgütünün kullandığı ICD-10 kodlama sistemi kullanılmaktadır. Depresyonda çökkün duygudurum ve istek kaybı en belirgin özellikler olmakla birlikte mental alanda zayıflama, dikkat ve odaklanma güçlüğü, düşünce içeriğinde değersizlik, suçluluk temalarıyla birlikte bazen yoğunluğuna göre bu temaların sanrı boyutuna ulaşması, intihar düşünceleri iştah ve uykuda azalma ya da artma, libidinal enerji kaybı, çabuk yorulma ve enerjisizlik gibi vejetatif belirtilerde değişiklik, sirkadiyen ritm bozuklukları, somatik yakınmalar, psikomotor aktivitede artış ya da azalma, huzursuzluk gibi bulgular karşımıza çıkabilir. Depresif nöbetler tek ya da yineleyici

dönemler şeklinde görülebilir, yaşam boyu atakların tekrarlaması sıklıkla gözlenir ve ataklar arasındaki dönemlerde kalıntı belirtiler bulunabilir. Bir majör depresif atağın süresi genellikle 2 hafta ile 2 yıl arasındadır (1).

DSM-5 kriterlerine göre Major Depresif Bozukluk (MDB) tanısı Tablo 1’de sunulmuştur (56).

Tablo 1. DSM-5 Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanı kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın. 1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.) 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir). 3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5’inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.) 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma. 5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, özel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil). 6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü). 7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşın ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil). 8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (özel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir). 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

Tablo 1. (devam) DSM-5 Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanı kriterleri

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz. Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğin depresyon dönemini oluşturur. Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batkınlık [parasal çöküntü], doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir yeğin depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir. D. Yeğin depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz. E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir. Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.
--

2.1.4. Tedavi

Depresyon tedavisinde çeşitli kanıta dayalı müdahaleler bulunmasına rağmen, tedaviye yanıt yaklaşık %50 oranındadır (57). Ruh sağlığı araştırmacıları tedaviye yanıtı arttırmak amacıyla yeni nörolojik (örneğin; derin beyin stimülasyonu), farmakolojik (örneğin; ketamin) birçok tedavi seçeneği arayışına devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda kişilerin mevcut tedavi yöntemleri arasında kendisi için en olumlu yönde sonuç alınacak tedavi yöntemini almasına yardımcı olmak hedeflenmektedir (58). Depresyonda farmakolojik, somatik ve psikoterapiler olmak üzere 3 ana başlık altında tedavi seçenekleri mevcuttur, bu yöntemler tek başlarına ya da kombine şekilde uygulanabilmektedir.

2.1.4.1. Farmakolojik tedaviler: Depresyonun farmakolojik tedavi yöntemlerinde trisiklik antidepresanlar dönüm noktası kabul edilmekle birlikte bu ilaç grubunda yüksek yanıt oranlarına rağmen antikolinerjik ve antihistaminerjik yan etki profillerinin yüksek olması sebebiyle hastaların tedaviye devamı açısından sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle daha az yan etkiye sebep olabilecek daha seçici etki mekanizmasına sahip ilaç araştırmaları yapılmış ve yeni antidepresanlar geliştirilmesine imkan sağlamıştır. Günümüzde ki antidepresanlar kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmış olup bunlar; trisiklik antidepresanlar, SSGI, SNGI, noradrenerjik ve seçici serotonerjik, noradrenalin geri alım inhibitörleri, serotonin düzenleyicileri, dopamin ve noradrenalin geri alım önleyicileri, MAO inhibitörleri ve melatonin analoglarıdır (12, 59). Bu ilaçlarla yan etki profili daha az olsa da dikkat çekici yan etkiler arasında; noradrenalin geri alım inhibitörlerinde hipertansiyon, tremor, taşikardi ve huzursuzluk, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinde iştah kilo değişiklikleri, bulantı, baş ağrısı ve cinsel işlev bozuklukları, antihistaminik özelliğe sahip noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlarda uyuşukluk, yorgunluk ve kilo alımı sayılabilir (59, 60).

2.1.4.2. Psikoterapiler: Depresyon tedavisinde yapılandırılmış psikoterapiler tek başına ya da ilaç tedavileri ile kombine şekilde kullanılabilmekte olup ikili tedavi birlikte kullanıldığında tedaviye yanıt daha yüksek seyretmektedir. Psikoterapilerin depresyon tedavisinde en az farmakolojik tedaviler kadar olumlu sonuçlar doğurduğu, yapılan izlem çalışmalarında psikoterapilerin farmakolojik tedavilere kıyasla daha az nüksetme ve daha az tedaviyi bırakma oranları açısından üstün olduğu gözlemlenmiştir (61). Hafif ve orta şiddetteki depresyonda, kişilerarası ilişki psikoterapisi, bilişsel davranışçı psikoterapi veya sorun çözme terapileri, ilaç tedavileriyle benzer etkiye sahip olabilir. Ancak ağır depresyon durumlarında, antidepresan ilaç tedavisi gerekli hale gelir ve yanı sıra psikoterapiler önerilebilir (62, 63).

2.1.4.3. Somatik tedaviler: Depresyon tedavisinde farmakolojik ve psikoterapötik tedavi yaklaşımları sıklıkla kullanılmakla beraber bu yöntemlerinde yanında bazı özel durumlarda ya da bu iki yöntemlere direnç bulunması durumunda somatik tedavi seçenekleri de bulunmaktadır (64). Nörofizyolojik, nörokimyasal ve nöroendokrin yollar üzerinde modülatör etkiye sahip olan EKT ağır depresif

belirtilerde, intihar riski olan hastalarda, tedaviye dirençli vakalarda ve psikotik belirtilerin eşlik ettiği depresyon hastalarında yıllardır yüksek ve hızlı yanıt alınan elektrotlar yardımıyla elektrik akımı kullanılarak uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Parlak ışık tedavisi özellikle mevsimsel depresyon için etkinliği kanıtlanmış olan sirkadiyen ritmin ve kronobiyolojik döngünün modülasyonuna yardımcı olan ve böylece antidepresan etkinliğin sağlandığı bir tedavi yöntemidir (65). Diğer somatik yöntemler arasında transkraniyal manyetik stimülasyon, vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve kronoterapötik yaklaşımlardan uyku yoksunluğu, uyku fazı öne alma sayılabilir.

2.1.5. Tedaviye Dirençli Depresyon

Major depresif bozuklukta yeterli tedaviye rağmen hastaların yalnızca %30'unda remisyon görülürken, kalan %70'lik kesim ya kısmi remisyondadır (%20) ya da tedaviden hiç yanıt almaz (66). TDD, antidepresan etkinliğe sahip en az iki farmakolojik ajanın etkin doz ve süre uygulanmasına rağmen yanıt alınamaması olarak tanımlanmaktadır (2). Tedaviye dirençli bireylerin etiyojisi ve patofizyolojisi halen belirsizliğini korumakla beraber erken yaşam stresinin tedaviye dirence neden olduğu (67) ve bireylerin beyin devresi işlevlerinde farklılıklar gözlemlendiği bildirilmiştir (68). Ayrıca TDD, çeşitli depresif alt türler, psikiyatrik komorbiditeler ve eşlik eden ek tıbbi hastalıkları da içinde barındırabilen komplike bir fenomendir (69). Remisyon oranları her ek ilaç denemesi ile azaldığı için tedaviye dirençli depresyonun tanınması ve etkili tedavi edilebilmesi oldukça önemlidir (2).

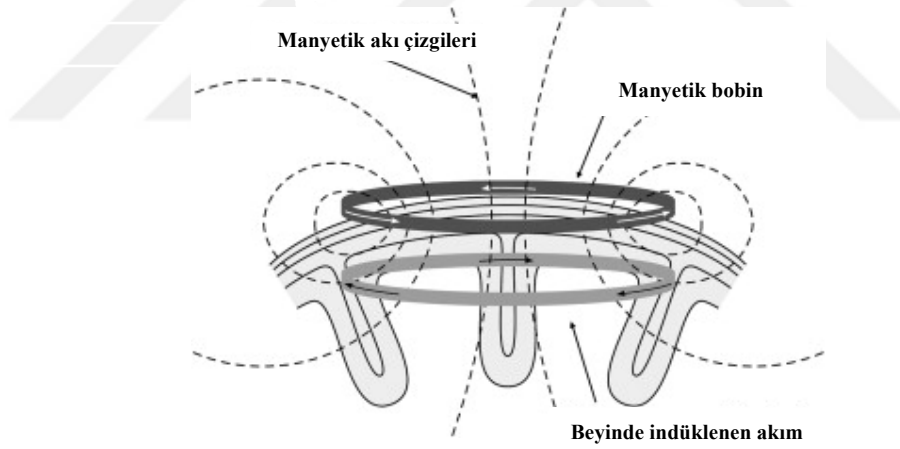
2.1.5.1. Tedaviye dirençli depresyonda tedavi seçenekleri: Hastalarda artan dirençle birlikte tedavi seçenekleri sınırlı olup genellikle ilaç değiştirme ya da doz arttırma, ilaç kombinasyon tedavileri, EKT ve TMU gibi nörostimülasyon stratejileri dirençli depresyonda sıklıkla uygulanan tedavi yöntemleridir (4). SSGI'lar günümüzde etki-yan etki profili ve güvenilirlik açısından olumlu sonuçları nedeniyle ilk basamak antidepresan tedavi olarak kullanılmaktadır. En sık reçete edilen antidepresan türü olan SSGI'lardan bir SNGI'ya geçildiğinde %30 ila %60'lık cevap şansı olduğu, bununla birlikte hasta aynı sınıftaki bir ajana (bir SSGI'dan diğerine) geçerse %40 ila %50 yanıt oranı olduğu gösterilmiştir (70). Yapılan çalışmalarda SSGI'ya dirençli olgularda

TCA ajanların etkili bir seçenek olduğu gösterilmiş olmasıyla beraber özellikle antikolinergik ve kardiyak yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (71). MAO inhibitörleri oldukça uzun zamandır dirençli depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda klasik MAO inhibitörlerinin hem erken hem de geç dönem TDD’de etkili olduğunu gösterilmektedir. Fakat özellikle birinci nesil MAOI’larla ilgili hipertansif kriz gibi önemli yan etkiler bu ilaç grubunun kullanımını kısıtlamıştır. Doz arttırılması ya da ilaç değişikliğinden yeterince yanıt alınamayan olgularda augmentasyon stratejisi sıklıkla kullanılmaktadır. Augmentasyon farmakoterapisi, klasik bir antidepresan ilacın etkisini artırmak için standart antidepresan olmayan ilaçların eklenmesini ifade eder (72). Yapılan çalışmalar, aripiprazol ile yapılan ek tedavinin TDD tedavisinde faydalı olabileceğini, ketiapininin özellikle komorbid anksiyete veya uykusuzluğun mevcut olduğu dirençli vakalarda oldukça etkili olduğu, bunların yanında Risperidon ve Olanzapin ve Ziprasidonun TDD’de olası bir terapötik seçenek olduğunu göstermektedir (73). Lityumun TDD’deki yanıt artırıcı etkinliğinin altında yatan farmakolojik mekanizmalar henüz yeterince anlaşılamamış olmasıyla birlikte serotonerjik nörotransmitter ve HPA eksen regülasyonu olduğu düşünülmektedir (72). Augmentasyon için kullanılan diğer ilaçlar arasında psikostimülanlar, dopaminerjik ajanlar (amantadin, pramipeksol, ropinirol), modafinil, antikonvülzanlar (lamotrijin, sodyum valproat, karbamezepin), T3, buspiron gibi çeşitli ajanlar mevcuttur (74). TDD’de antidepresan kombinasyon stratejisi, yeterli doz ve sürede uygulanan antidepresan ilaca başka bir antidepresan etkinliği olan ilacın eklenmesidir. TCA+SSGI kombinasyonunun depresif belirtilerde azalma yönünde olumlu sonuçlar sağladığı, bunun yanında mirtazapin+SSGI/SNGI, SSGI+Bupropion gibi kombinasyon tedavilerinin de dirençli depresyon olgularında monoterapiye kıyasla remisyon oranlarını arttırdığı gözlemlenmiştir (75, 76). Bir NMDA reseptör antagonisti olan Ketamin TDD’de akut ve hızlı yanıt ile intihar düşünceleri üzerinde olumlu etkisi ile son dönemde psikiyatrideki önemli keşifler arasındadır (65). TDD’de diğer bir seçenek olan EKT, farmakoterapiye dirençli depresyon hastalarında yaklaşık %50-63 arasında yüksek remisyon oranlarının görüldüğü ve depresif semptomlarda üçüncü seanstan itibaren hızlı iyileşmeye neden olan etkili ve güvenli bir nöromodülasyon seçeneğidir (77).

2.2. TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

1790'da Galvani ve Volta'dan itibaren kas ve sinir dokusunun elektrik akımı ile uyarılabildiği bilinmekte olup, bu bilgi transkortikal stimülasyon fikrinin çıkış noktası olmuştur (78). Transkraniyal manyetik stimülasyon, mevcut kullanımıyla 1985 yılında Antony Barker tarafından tanıtılmış olup (79) Faraday kanunları çerçevesinde elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanan noninvaziv ve ağrısız bir tekniktir. Başlangıçta TMU, nörodiagnostik bir araç olarak araştırmalarda kullanılmış olup ilerleyen zamanlarda psikiyatri, nöroloji, nörofizyoloji gibi birçok bilim dalında araştırma ve tedavi amacıyla da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (80, 81). Saçlı deri üzerine yerleştirilen ve manyetik bobin olarak adlandırılan bir tel bobinde kısa süreli yüksek akım darbeleri ve böylece manyetik alan oluşturan TMU'nun çalışma prensibi ve etki mekanizması ile ilgili temsili bir görsel Şekil 1'de sunulmuştur (82).



Şekil 1. TMU'nun çalışma prensibi ve etki mekanizması.

Kişinin başı üzerine yerleştirilmiş bobinden geçen kısa süreli ve yüksek yoğunluklu elektrik akımı, kafa derisi ve kafatasını geçecek şekilde manyetik darbeler üretir, bu manyetik darbeler sinir membranlarını ve aksonları geçerek depolarizasyona neden olur. Yeterli süre uygulanan ve uygun bölgeye yapılan manyetik uyarım, nöronal dokularda, motor kortekste depolarizasyon ve transsinaptik modülasyon yolu ile uzun dönemde fonksiyonel değişim oluşmasını sağlamaktadır (81, 83, 84). Kortikal nöronlarda etkili bir uyarımın yapılabilmesi, elektrik akımının akson membran

potansiyelini tetikleyerek aksiyon potansiyeli oluşturabilecek güçte iyon akışı sağlamasına bağlıdır. Bu, kişiden kişiye farklılık gösteren kortikal motor eşik değerinin TMU tedavisi başlanmadan önce ilk adım olarak ölçülmesini gerektirir. Uygulanacak uyarı miktarı, her hastanın kendi motor eşik değerine göre belirlenir (85). Başın üzerine yerleştirilen bobin, elektrik akımının kafa derisinden ve kraniumdan kolaylıkla geçerek kortikal nöronların sekonder bir bobin görevi yapmasına ve kraniumun içinde dolaylı bir akım oluşmasına neden olur. Bu elektriksel akım korteks ile sınırlıdır ve yüzeyseldir. Bununla birlikte oluşan aksiyon potansiyelleri nörosinaptik yollarla yayılır ve kortikal ve subkortikal nöronların uyarılmasını sağlar. Oluşan bu uyarı dalgası kortikospinal yolak ve periferik motor sinirler boyunca ilerleyerek kaydedilebilir nitelikte kas hareketlerini (Motor Uyarılmış Potansiyeller) oluşturur. Tanısal olarak kullanılan TMU, bu motor uyarılmış potansiyellerin ölçülmesi işlemiyle gerçekleşir (85, 86). TMU'nun tanısal ve tedavi amacıyla kullanılabilen farklı yöntemleri bulunmaktadır. Tek-vuru ve çift-vuru TMU'nun ilkeleri ve uygulamaları, tekrarlayıcı TMU'nun ilkelerinden oldukça farklıdır. Tek-vuru TMU, merkezi iletim zamanını ve kortikospinal eksitabilitayı ölçebilir ve motor korteksteki kas temsillerini haritalayabilirken çift-vuru TMU tekniği kortikal eksitabilitayı değerlendirmek için kullanılır. rTMU, transkraniyal manyetik uyarım yönteminin bir türüdür ve beyin korteksindeki farklı alanları geçici olarak inaktive etmek veya kortikal eksitabilitayı modüle etmek amacıyla kullanılır. Motor eşğin üzerindeki uyarı yoğunluklarında, yüksek frekanslı rTMU (>5 Hz) kortikal eksitabilitayı artırırken, düşük frekanslı rTMU (~1 Hz) ise kortikal eksitabilitayı düşürür. Kortikal eksitabilite, bu bölgedeki nöronların aktif hale gelme ve uyarı gönderebilme yeteneğiyle ilişkilidir. Bu, nöroplastisiteyi değiştirebilir, motor ve bilişsel işlevlerde iyileşme sağlanabilir. rTMU beyin hücrelerinin elektriksel aktivitesini modüle ederek, sinir hücreleri arasındaki iletişimi değiştirebilir, beyin bölgelerindeki sinaptik bağlantıların güçlenmesine veya zayıflamasına neden olarak nöroplastisiteyi artırabilir, beyin bölgelerinin işlevlerini iyileştirebilir veya yeniden yapılandırabilir. Bu, özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (87-89).

2.2.2. TMU'nun Kullanım Alanları

Transkraniyal manyetik uyarım, birçok nöropsikiyatrik hastalık grubu için umut vadeci ve yenilikçi bir tedavi yöntemi olmuştur, birçok hastalık grubunda yapılmaya devam edilen çalışmalarla klinik deneyim ve araştırma sayısı giderek artmaktadır. TMU'nun ortaya çıkışının ardından, sağlıklı gönüllülerde yapılan manyetik uyarımın geçici ruh hali yükselmelerine neden olduğu gözlemlenmesi üzerine, birçok araştırmacı majör depresyon hastalarında rTMU'nun antidepresan etkilerini tanımlamıştır (90). 2008 yılında FDA tarafından, TMU tedavisinin majör depresif bozuklukta kullanımının etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu bildirilmesiyle birlikte (5) travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve şizofrenideki işitme halisünasyonları gibi belirtiler üzerinde de azaltıcı etkisi olduğu görülmüş olup çalışmalar halen devam etmektedir (91, 92). Psikiyatri dışı kullanım alanları içerisinde tinnitus, nöropatik ağrı ve inmelerin rehabilitasyonu, hareket bozuklukları, ağrı sendromları, epilepsi, bilinç bozuklukları, tinnitus gibi hastalıklar bulunmaktadır (93, 94).

2.2.3. TMU'nun Depresyonda Kullanımı

Major depresif bozuklukta TMU tedavisinin etkinliğinin, özellikle depresif tablonun bir seneden kısa seyrettiği durumlarda, 65 yaşın altında ve ilaç tedavisi kullanmış fakat kısmi fayda görmüş hasta grubunda daha fazla olduğu belirtilmiştir (95). Depresyondaki hastalarda yapılan fMRI çalışmalarında, beyinde sol prefrontal bölgede hipometabolizma, sağ prefrontal bölgede ise hipermetabolizma saptanmış olup TMU tedavisi ile sıklıkla sol DLPFK hedeflenmektedir. TMU ve fonksiyonel nörogörüntüleme tekniklerinin birleştirildiği bazı çalışmalarda, motor kortekse ve dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan düşük frekanslı veya yüksek frekanslı rTMU'dan sonra uyarılan bölgedeki beyin metabolizması ve kanlanmasında sırasıyla azalma ve artma olduğu görülmüştür (81). Yüksek frekans ile hedeflenen bölge olan sol DLPFK'ye eksitator nitelikte uyarım, sol frontal bölgede saptanan hipoaktiviteyi dengeleyerek hastalarda antidepresan etkinliğe sebep olmaktadır (96).

2.2.4. TMU'nun Güvenilirliği ve Yan Etkileri

rTMU klinik kullanım esnasında sedasyon ve genel anestezi ihtiyacının olmaması, uygulama esnasında ağrı-acı hissedilmemesi, işlemden önce herhangi bir hazırlık gerektirmemesi, oturur pozisyonda kolaylıkla yapılabilmesi nedeniyle hasta ve hekim açısından konforlu bir tedavi yöntemidir (93). Nadiren fakat dikkate alınması gereken yan etkiler arasında kortikal uyarım nedeniyle oluşabilen epileptik nöbet bulunur. TMU sağlıklı grupta nöbete neden olmamakla birlikte seanstan sonrasında yaklaşık 2 günde normale dönen EEG değişikliklerine neden olabilmektedir. Nöbet riski barındıran hastalarda %1,4 oranında epileptik nöbete yol açabilmektedir (97). En sık görülen fakat klinik şartlar altında yönetimi daha kolay olan yan etkiler arasında da geçici nitelikte baş ağrısı (%9,7-17), nonspesifik huzursuzluk hissi ve boyun ağrısı (%12) sayılabilir (93).

2.3. UYKU

Uyku içsel ve dışsal uyaranlara azalmış farkındalık ve yanıt verme hali olarak tanımlanan aktif anabolik bir süreçtir. Memelilerde, kuşlarda, sürüngenlerde ve amfibi hayvanlarda gözlenmektedir (98). Memelilerde nöronal sistemin gelişimi ve onarımı, enerjinin muhafaza edilmesini sağlayan doğal bir işleyiş olup davranışlar, kognitif fonksiyonlar, emosyonlar, hücre içi mekanizmaların kontrolünü sağlayan sinir sistemi gibi birçok biyolojik yapının düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir (99).

2.3.1. Uyku Çalışmalarının Tarihçesi

Uykuya sebep olan etmenler, insanların uykuya ihtiyacının niçin olduğu, uyku esnasında neler olduğu ve görülen rüyaların herhangi bir anlamının olup olmadığı asırlardır merak edilen bir konu olmuştur. Antik Mısır tıbbına ait papirüslerde “uyuyamama hastalığı” (insomnia) için tedavi yöntemlerinden bahsedildiği, uyku ile ilgili hastalıklar ve uyku bozuklukları konusunda metinlerin yer aldığı görülmüştür. Antik Yunan’da benzer şekilde uyku ilgili yazılar yazılmış, Aristoteles’in “Uyku ve Uykusuzluk” isimli kitabında uykunun uyanmanın tam zıddı olduğu hipotezini öne sürülmüştür (100). Benzer dönemlerde yaşamış olan Hipokrat, sağlıklı olma ve uyku arasındaki önemli ilişkiye dikkat çekmiştir (101). Uyku ile ilgili ilk nörofizyolojik

araştırmaların temeli, 17. Yüzyılda Thomas Willis tarafından atılmış ve 1664 yılında yazdığı “Cerebri Anatome” adlı eserinde ve huzursuz bacak sendromundan bahsetmiştir. 18. yüzyılda krobiyoloji hakkında ilk fikirlerin ortaya atıldığı, uyku araştırmalarının rönesansı kabul edilen 19. yüzyılda hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda beyindeki elektriksel ritmlerin gösterilmeye başlanmasının yanında vasküler, sinirsel, kimyasal ve davranışsal uyku teorilerilerinin ortaya atıldığı ve ilk defa narkolepsiden bahsedildiği görölmektedir. Aynı dönemde Freud psikalizle rüyaları birleştirerek ruhsal problemlerin çözümünde rüya yorumlamanın yararı olduğuna dair fikir belirtmiştir (102). Modern uyku ölçüm ve tanımlama yöntemlerinin geliştirilmeye başlandığı dönem kabul edilen 20. yüzyılda Hans Berger ile EEG’nin keşfi, 1937 yılında Alfred Lee Loomis tarafından ortaya atılan “A-B-C-D-E” harfleriyle adlandırılan uykunun 5 evresi olduğu fikri, Kleitman ve Aserinsky ile 1953 yılında REM uykusu döneminden bahsedildiği, Kleitman ve Dement’in nonREM uykusu (evre-1, evre-2, evre-3, evre-4) ve REM uykusu (evre-5) olmak üzere uykunun 5 evreden oluşan ve yaklaşık 90 dakika süren siklik döngüsünü keşfettiği, 1974 yılında Jerome Holland’ın ilk defa PSG tanımından bahsettiği ve Dr. Carskadon tarafından gündüz uykululuğunun ölçümünü sağlayan MSLT’nin keşfedildiği bilinmektedir (102-104). Sonraki yıllarda ve günümüzde halen uyku, uyku bozukluklarının sebebi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Asırlar öncesinde başlayan uykunun keşfedilmemiş tarafı üzerinde mitler üreterek değil uyku fizyolojisinin aydınlatılmasında modern uyku laboratuvarlarının, bilimsel tekniklerin, moleküler düzeneklerin, gen çalışmalarının uykunun karmaşık yapısının aydınlatılmasında çok daha faydalı olduğu somut bir şekilde gösterilmiştir (102).

2.3.2. Uykunun Nörofizyolojisi

Uyku, uyanıklık ile aralarında bir döngünün bulunduğu, zihinsel ve fiziksel iyilik hali için karmaşık fakat canlılar için en temel davranıştır (105). Normal uyku, NREM uykusu ve REM uykusu olarak iki ana evreden oluşur. Bu evreler EEG, EOG ve EMG gibi nörofizyolojik cihazlarla izlenir. NREM uyku, EEG paternlerine göre üç evreye ayrılır: NREM-I ve NREM-II yüzeyel uyku evreleri, NREM-III ise derin uyku evresidir. Uyku genellikle NREM dönemi ile başlar, yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi meydana gelir. Bu döngüler gece boyunca devam eder ve gece boyunca

yaklaşık 3 ila 5 kez REM dönemi yaşanır. REM süresi, ilk döngüden son döngüye doğru giderek artar, gecenin ilk kısmında derin uyku (3. evre), son kısmında ise REM uykusu daha yoğun olur. Bir NREM-REM uyku döngüsü yaklaşık 90-120 dakika sürer ve gece boyunca 3-6 kez tekrar eder. NREM-REM uyku dönemlerinin bu döngüsüne ultradiyen siklus adı verilir (106, 107). Uykunun düzenlenmesinde homeostatik ve sirkadiyen mekanizma olmak üzere 2 temel mekanizmadan bahsedilir. Homeostatik mekanizma canlılar için belirli bir uyku süresi ve yoğunluğunun sağlanması gerektiğini savunur. Uyku yoksunluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda bireyin kaybedilen uykuyu telafi etmek için karşısına çıkan ilk fırsatta fazla süre ve yoğunlukta uyku olmak üzere “geri tepme” etkisinin ortaya çıkması bunu kanıtlar niteliktedir. Sirkadiyen mekanizma, suprakiazmatik çekirdek tarafından kontrol edilir ve gece gündüz döngüsüne göre uyku zamanını belirler (108).

Uyku-uyanıklık döngüsünde görev alan sistemlerin başında pons-mezensefalon bağlantısı yakınında başlayan çıkıcı-asendan-retiküler aktive edici sistem "ARAS" olarak isimlendirilen yapı bulunur. Bu yapı çeşitli nöral devrelerin ve çekirdeklerin oluşturduğu bir anatomik yapıdır (109). ARAS'a rafe nükleusundan kaynaklanan serotonerjik nöronlar, ventral tegmental alandan kaynaklanan dopaminerjik nöronlar, TMN'den kaynaklanan histaminerjik nöronlar ve beyin sapı nükleusları ve lokus seruleustan kaynaklanan noradrenerjik yolağın katıldığı bilinmektedir (110). ARAS, ön beyine dorsal ve ventral yollarla projeksiyonlar yapar. Dorsal yol, pons PPT ve lateral dorsal tegmentumun glutamaterjik ve kolinerjik nöronlarından çıkarak talamus üzerinden ön beyine ulaşırken; ventral yol, pons ve orta beyinden başlayarak lateral hipotalamus ve TMN aracılığıyla bazal ön beyne ilerler. Bazal ön beyin, ARAS dışında TMN'nin histaminerjik ve lateral hipotalamusun oreksinerjik nöronlarından da girdiler alır. Bu yollar, lokus seruleus ve dorsal rafe gibi yapılarla etkileşim halinde beynin aktivasyonunu düzenler (111). Lateral Dorsal Tegmental Çekirdek ve PPT'deki kolinerjik nöronlar uyanıklığı teşvik eder, uyanıklıkta ve REM uyku döneminde aktiftir. Bununla birlikte bu kolinerjik nöronların bir kısmının hem uyanıklıkta hem de REM uykusunda bir kısmının ise selektif olarak yalnızca REM uykusu esnasında aktif olduğu bilinmektedir. Bu nöronlar REM uykusu döneminde inhibitör nörotransmitter olan GABA ve glisin salınımindan ve buna ikincil

olarak oluşan atoniden; kortikal aktiviteden ve kortikal aktivite yolu ile oluşan karmaşık rüyalardan sorumludurlar (112, 113). Uyanıklık ve REM uykusu döneminde görevli kolinerjik nöron grupları TMN'den histaminerjik ve lokus seruleusdan noradrenerjik uyarıcı lifler almaktadır ve antikolinerjik ilaçlar asetilkolin üzerinden bu yolla sedasyon ve REM baskılayıcı etkinlik göstermektedir (111). Lokus seruleusdan kaynaklanan noradrenerjik nöronlar, uyanıklıkta en hızlı ateşlemeye sahiptir. Bu ateşleme NREM uykusu sırasında yavaşlarken REM esnasında sönümlenme gösterir. Noradrenerjik sistem, aynı zamanda strese yanıt verme ve uyaranlara bilişsel yanıt verme esnasında oldukça aktif rol oynar ve burada aşırı ateşleme kaygı ile birlikte uykusuzluğa katkıda bulunabilir (114). Dorsal rafe ve beyin sapının ortasında bulunan diğer nükleuslarda bulunan nöronlar tarafından üretilen serotoninin uyanıklığı arttırdığı ve REM uykusunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu nöronların ateşleme miktarları ve hücre dışı serotonin miktarları uyanıklıkta en yüksek, NREM uyku döneminde oldukça düşük ve REM uyku döneminde en düşük seviyededir (113). Beyinde ventral tegmental alan, substantia nigra, ventral periakvaduktal gri maddede nükleusları bulunan dopamin nöronlarının uzantıları serebral kortekse ve uyanıklığı düzenleyen başka nükleuslara uzanarak uyanıklığın oluşumuna katkıda bulunmaktadır (111). TMN'de ve posterior hipotalamusta bulunan histamin nöronlarının aktivitesi uyanıklıkta pik yaparken NREM'de azaldığı ve REM'de en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir (115). Arka lateral hipotalamus nöronlarından salınan bir nöropeptit olan hipokretin (oreksin), ARAS içerisinde yer alan tüm nöronal grupların aktivasyonunu sağlayarak uyku-uyanıklık döngüsünün düzenleyen ana nöropeptittir. Oreksin nöronları uyanıklık sırasında aktifken, NREM ve REM uyku döneminde ise oldukça düşük aktivite gösterirler ve bu nöronlar beyinde yaptıkları yoğun projeksiyonlarla uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlerler. Bu nöronların yaptıkları projeksiyonların hedefleri arasında özellikle uyanıklık sağlayan histamin, serotonin ve dopamin nöronları bulunur (116).

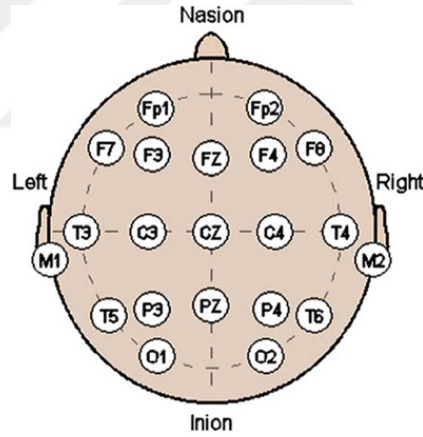
Beyindeki temel eksitator nörotransmitter olan glutamatın özellikle pedinkülopontin bölgede olmak üzere beyin birçok alanında glutamaterjik nöronlar tarafından üretildiği bilinmekte olup deneysel çalışmalarda glutamaterjik nöronlarda aktivasyonun uyanıklığa sebep olduğu, inhibisyonunda ise NREM uykusunda artış

olduğu görülmüştür. Beyinde ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, uykunun düzenlenmesinde etkili olup GABAerjik nöronların aktivasyonunun REM uykusunu azalttığı, yavaş dalga uykusunu düzenlediği bilinmektedir. Medyan preoptik nükleustaki GABA aktivitesinin yükselmesi; ARAS'ı inhibe ederek uykuyu başlatır ve VLPO alandaki diğer GABA nöronlarında aktivite artışı ile uyku sürdürülür (111, 117). ARAS dışında uyku uyanıklık döngüsünde görev alan farklı yolaklar da bulunmaktadır. Posterior ve lateral hipotalamusta oreksin nöronlarının TMN'deki histaminerjik aktiviteyi arttırarak, bazal önbeyindeki kolinerjik nöronları uyararak ve lokus seruleusa giden uzantıları ile noradrenerjik uyarıyı arttırarak uyanıklığı arttırdığı bilinmektedir. Lateral hipotalamik nöronlardaki ateşleme NREM ve REM uykusundan uyanıklığa geçişte yüksektir, bu da hipokretinlerin uykudan uyanıklığa geçişte doğrudan bir rol oynadığını düşündürmektedir (118, 119). Adenozin ve Prostaglandin D2 gibi uykuyu stimüle eden faktörlerle VLPO çekirdek nöronları aktifleşir, burada GABA ve galanin salgılayan inhibe edici nöronlar bulunur ve beyin sapı ve hipotalamustaki uyanıklık sağlayan nöronlarla projeksiyon yaparak karşılıklı uyku-uyanıklık ritminin sağlanmasında görev alır (120, 121). TMN, LH'deki oreksin nöronlarından uyarı aldığı uyanıklık, VLPO'daki GABAerjik nöronlardan uyarı aldığı uykululuğun ortaya çıktığı bilinmektedir. Hipotalamus VLPO ve medyan preoptik alanlardaki GABAerjik nöronlar ile uyarılma sistemi hücre grupları arasındaki karşılıklı uyarım ve inhibisyon etkileşimi, uyku uyanıklık döngüsünü düzenleyen "Anahtar (flip-flop)" modeli olarak adlandırılan bir modelde açıklanmıştır (108, 122). REM uykusu ise, Lateral Dorsal Tegmental Çekirdek ve PPT çekirdekdeki kolinerjik REM-on nöronları ve lokus seruleustaki noradrenerjik, dorsal rafe'deki serotonerjik REM-off nöronlarının karşılıklı inhibisyon mekanizması yolu ile kontrol edilmektedir (111).

2.3.3. Polisomnografi ve Uykunun Evrelemesi

Uyku araştırmalarının temelini polisomnografi (PSG) denen yöntem oluşturur (123). PSG, uykuyla ilgili hastalıkların tanısı ve tedavisinde altın standart yöntem olup 1968 yılında Rechtschaffen ve Kales tarafından geliştirilmiş ve standardize edilmiştir. Fakat günümüzde AASM tarafından 2007 yılında oluşturulan puanlama kılavuzu da son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Şu anda PSG'de rutin olarak EEG,

EKG, EOG, mental kas EMG'si, her iki tibialis anterior EMG'si, solunum, horlama, vücut pozisyonu ve satürasyon ölçülür. EEG'de elektrotlar International 10–20 sistemi'ne göre yerleştirilmekte olup her elektrot için harf veya harf ve numara ile tanımlanmaktadır. Santral elektrotlar için C, oksipital için O, mastoid bölge için M harfleri kullanılır. Z ortadaki elektrot yerleşim noktasını ifade eder. Tek numaralar soldaki elektrotları, çift numaralar sağdaki elektrodu temsil eder. Kayıt elektrotu başın bir tarafına yerleştirilirken, karşı taraf kulak veya mastoid bölgeye referans elektrotu yerleştirilir (M1 ve M2). F4-M1, C4-M1 ve O2-M1 EEG derivasyonları oluşturulur, elektrotların çalışmama ihtimaline karşın sola simetrik olarak yerleşim yapılabilir ve F3-M2, C4-M2 ve O1-M2 EEG derivasyonları elde edilir. EOG'de E1, E2'ye yerleştirilerek ve E1-M2 ve E2-M2 EOG derivasyonları sağlanır. Çene EMG'sinde çenenin 1 cm yukarısında bir elektrot ve 2 cm aşağısında ortadan 2 cm sağda ve solda olacak şekilde 2 elektrot yerleştirilir (124, 125). Şekil 2'de 10-20 sistemindeki elektrot yerleşimi gösterilmektedir (125).



Şekil 2. 10-20 sistemi uyku EEG ölçümü. A, aurikula; C, santral; F, frontal; FP, frontoparietal; O, oksipital

Uygunun aşamaları; uyanıklık, NREM (1-3) ve REM dönemi olarak beş aşamada sınıflandırılır (124). Değerlendirme aşaması 30 saniyelik epoklar halinde yapılır ve her epok bir uyku aşamasını temsil eder. Temsil ettiği uyku dönemi birden fazla uyku aşamasını içerdiği takdirde, epokta daha geniş yer kaplayan uyku aşaması atanır (126).

2.3.3.1. Uyanıklık: Uyanıklık aşamasında karışık frekansta, düşük voltajlı EEG aktivitesi görülür. EEG’de posterior bölgede alfa aktivitesi (8-13Hz) ve yüksek tonik EMG aktivitesi belirgindir. Alfa aktivitesi spesifik olarak gözler kapalı olduğunda belirginleşirken, gözler açıkken azalır (106, 123, 125).

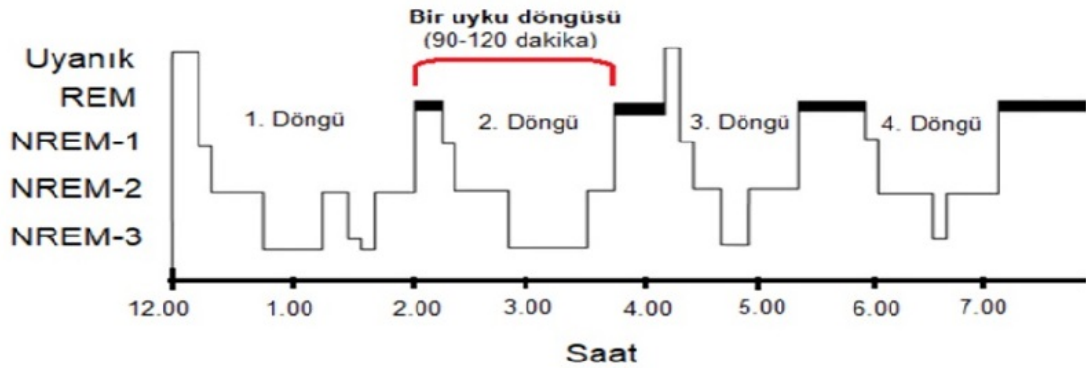
2.3.3.2. NREM Evre 1 uykusu: NREM evre 1 uykusu, uyanıklıktan uykuya geçiş dönemi olarak kabul edilir. Uykunun en hafif aşaması olarak bilinmekle birlikte EEG’de düşük amplitüdlü, karışık frekansta (4-7 Hz) aktivite ile tanımlanmaktadır. Uyanıklıktan uykuya geçiş aşamasında alfa ritmi azalarak teta ritimleri ve özellikle EEG’de merkezi bölgelerde verteks keskin dalgaları ortaya çıkar. EOG’de genel olarak yavaş göz hareketleriyle birlikte çene EMG’sinde uyanıklığa göre daha düşük amplitüd gözlenmektedir (127, 128). Bu evrede kişinin adını hafifçe söylemek, sessiz bir şekilde kapıyı kapatmak gibi durumlarla kişi kolayca uyanıklığa geçiş yapabilir (129). Yaklaşık 1-5 dk süren bu evre toplam uyku süresinin yaklaşık %5’ini oluşturur (130).

2.3.3.3. NREM Evre 2 uykusu: Evre 2 uykusu, spesifik olarak uyku iğcikleri ve/veya K komplekslerinin görülmesiyle karakterize evredir. Bu evrede NREM evre 1 dönemine göre kalp hızı ve vücut sıcaklığı düşer, uyku derinleşir (130). K kompleksi uykunun sürdürülmesi ve hafıza konsolidasyonunda rol oynarken, uyku iğciğinin sinaptik plastisitede ve öğrenmede rol oynadığı düşünülmektedir (131). NREM 2 evresi her döngüde uzamakla birlikte ilk döngüde yaklaşık 25 dk sürer ve toplam uyku süresinin yaklaşık %45’ini oluşturur (130).

2.3.3.4. NREM Evre 3 uykusu: Yavaş dalga uykusu ya da delta uykusu olarak da bilinen bu evre, en derin uyku aşaması olarak bilinir. NREM evre 3 uykusunda düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü sinyallerle karakterize delta dalgaları spesifikidir. Uyanma eşiğinin en yüksek olduğu evredir (>100 desibel). Yaşla beraber bu evrenin miktarı azalır ve görece NREM evre 2 uyku döneminde artış gözlenir. Bu evre aynı zamanda kas-kemik yapılarının yenilendiği, vücutta onarımın sağlandığı ve bağışıklık sisteminin güçlendiği ve büyüme hormonunun salgılandığı evre olarak bilinmektedir. Toplam uykunun yaklaşık %25’ini oluşturur (123, 130, 132).

2.3.3.5. REM uykusu: REM uykusu EEG’de düşük amplitüdlü karışık frekans aktivitesi, EOG’de hızlı göz hareketleri ve çenede düşük EMG tonusu bulunmasıyla puanlanır. Göz hareketleri, konjugat, düzensiz ve keskin ve hızlı olmasıyla tanınır (127). REM dönemini destekleyebilecek bazı diğer fenomenler arasında testere dişi dalgalar (2-6 Hz), fazik kas seğirmeleri olduğu bilinmektedir (125). REM uykusu dönemi, toplam uykunun yaklaşık %25’ini oluşturur. Beyin, REM uykusu döneminde oldukça aktiftir, oksijen kullanımında artış görülür ve metabolizma hızı yaklaşık %20 artar. Bu dönemde canlı rüyalar görülür, nabızda ve kan basıncında artış ve solumda düzensizlikler görülür. Solunum kasları gibi önemli bazı iskelet kasları haricinde kas atonisi izlenir (130, 133). REM uykusunun gece içindeki oranı yaşa bağlı olarak değişir; yeni doğan bebeklerde REM uykusu oranı %50 iken, yetişkinlerde bu oran %20’dir (123).

Gece boyunca uyku evrelerini ve sikluslarını gösteren temsili bir hipnogram Şekil 3’de sunulmuştur (124).



Şekil 3. Hipnogram.

2.3.4. Uyku EEG’sinin Belirli Dalga Özellikleri ve EEG Paternleri

2.3.4.1. EEG dalga özellikleri

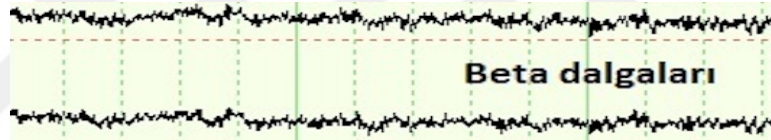
a. Alfa dalgası: Alfa dalgası, frekansı 8-12 Hz aralığında, genliği genellikle 10 ile 50 μ V arasında olan, gözler kapalı ve sakin uyanıklık durumunda yetişkinlerin çoğunda dominant EEG ritmidir. Genellikle EEG’de oksipital bölgede yoğun olarak görülür (134, 135).

Alfa dalga aktivitesi Şekil 4’te sunulmuştur.



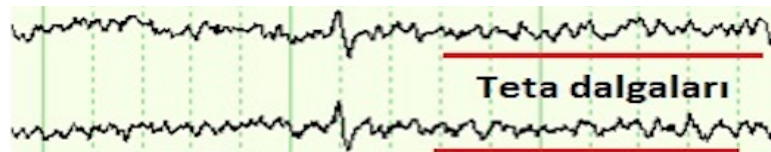
Şekil 4. Alfa dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

b. Beta dalgası: Beta dalgaları, yüksek frekanslı (12-40 Hz), düşük genlikli, uyanıklıkta ve zihinsel meşguliyet esnasında görülen dalgalarlardır. Genellikle uykuda görülmemekle birlikte bazı uyku bozuklukları ve uykusuzluk, uykuda görüldüğü nadir durumlardandır. Bilişsel aktiviteler, karar verme ve stres yönetiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir, bu gibi durumlarda ön korteks ve frontal loblarda yoğunlaşır (134). Beta dalga aktivitesi Şekil 5’te sunulmuştur.



Şekil 5. Beta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

c. Teta dalgası: Teta dalgaları 3-7 Hz arasında frekansa sahip EEG dalgalarıdır ve özellikle uyanıklıktan NREM-1 uykusuna geçişte alfa dalgalarının yerini alır. Aynı zamanda gündüz hayallerinde ve derin duygu deneyimlemesi ile bağlantılı olduğu da bilinmektedir (135). Teta dalga aktivitesi Şekil 6’da sunulmuştur.



Şekil 6. Teta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

d. Delta Dalgası: Delta dalgaları, düşük frekanslı ($<3.5/4\text{Hz}$) ve yüksek voltajlı ($>75 \mu\text{V}$) olan EEG aktiviteleridir ve PSG kayıtlarında uyku evresi skorlama

süreçlerinde kritik bir rolü vardır. Genellikle NREM evre 3 uykusunda görülür. Delta aktivitesinin homeostatik sürecin bir göstergesi olduğu ve öğrenme fonksiyonu üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir (135, 136). Delta dalga aktivitesi Şekil 7’de sunulmuştur.



Şekil 7. Delta dalgaları (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku araştırmaları laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

2.3.4.2. EEG paternleri: Spesifik EEG Paternleri Tablo 2’de sunulmuştur (135).

Tablo 2. Spesifik EEG paternleri

	K kompleksi	Uyku İğcikleri	Verteks Keskin Dalgalar
Özelliği	• Bifazik; pozitif hızlı dalga, hemen ardından gelen yavaş negatif dalga • Yüksek voltajlı, frontal bölgede dominant dalgalarıdır. • >0.5 sn	• 12-14 Hz • >0.5 sn • En az 10 μV pik-pik genlikte	• 3-6 Hz paroksizmal dalgalar • En az 75 μV/200 μV • Özellikle kortikal aktiviteyi yansıtır. • Mono veya bifazik keskin negatif defleksiyonlar
Genellikle Görüldüğü Evre	NREM-2	NREM-2	NREM-1
Tipik Görüntüsü			

2.3.5. K Kompleks

Uyanıklık ve uyku döngüsü, hipotalamustan gelen uyarılarla kontrol edilen beyin sapı ARAS merkezleri tarafından düzenlenmekte olup bu merkezlerden gelen

sinyaller, talamo-retiküler çekirdeğe ulaşarak talamo-kortikal yollar aracılığıyla kortekse dağılır ve uyanıklık ile uyku evrelerinin kontrolüne katkıda bulunur. Talamo-kortikal bağlantılar, uyanıklık ve REM uykusunda depolarize halde aktiftir ve EEG’de desenkronize aktiviteyi oluşturur. Uykuya geçişte, talamo-kortikal nöronlar hiperpolarize olur ve dış uyaranlar talamus düzeyinde engellenerek uyku derinleşir. Bu süreç, kalsiyum kanallarının aktivasyonu, sodyum bağımlı aksiyon potansiyelleri ve sessizlik dönemleri ile karakterizedir. Bu süreçlerin sonucu olarak EEG’de uyku iğcikleri ve K kompleksleri görülür. NREM uykusunda talamo-kortikal bağlantılar yavaş delta dalgaları ile senkronize hale gelir ve derin uyku sürdürülür. Bu mekanizmalar, hem uyanıklık hem de uyku evrelerinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (137). EEG’de görülen önemli bir grafeleman olan K komplekslerinin, kortikal olarak üretilen yavaş (<1 Hz) osilasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. K kompleksinin iki fazı vardır: ilk yüzey-pozitif dalga, kortikal nöronların senkronize olarak uyarılmasından kaynaklanırken, ardından gelen yüzey-negatif dalga, nöronal hiperpolarizasyonu temsil eder. Yapılan araştırmalarda, KC’lerin, depolarizasyon-inhibisyon sırasını yansıtan şekliyle ve süresi ile delta dalgasının benzer özelliklerini taşıyan bir dalga biçimi olduğu (138), delta aktiviteleri ile aynı jeneratör mekanizmalarını paylaştığı ve yavaş dalgalarındaki homeostatik azalma ile paralel bir yol izlediği görülmüş olup K komplekslerin delta dalgalarının habercisi olarak kabul edilebileceğini öne sürülmüştür.

Uyku araştırmalarında önemli bir tartışma konusu olan KC, başlangıçta uyanıklıkla ilişkilendirilmiş fenomenler olarak yorumlanmıştır. Bu yorumlar genellikle kalp atış hızındaki artış ve kas tonusundaki geçici artışlar gibi uyanıklıkla ilgili desenlerle desteklenmiş olup K kompleksin sadece bir uyku fenomeni olmadığı, aynı zamanda çevresel uyaranlara verilen kortikal yanıtların da bir göstergesi olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (139). Ancak K kompleksinin NREM uykusundaki diğer yavaş dalgalarla paralellik göstermesi, uyku teşvik edici bir fenomen olduğu görüşünü de güçlendirmiştir. Bu bağlamda, KC’nin NREM uykusunun homeostatik ve reaktif fonksiyonlarını içeren çift yönlü (Janus-faced) bir rol oynadığı öne sürülmüştür (140, 141). K kompleksi, çevreyi izleme ve temel bilgi işleme süreçlerine katkıda bulunurken, aynı zamanda uykunun bütünlüğünü koruyarak iyileştirici etkilerini

destekleyen bir uyarılma ve buna eşlik eden bir uyku koruma mekanizması olarak işlev görür (138). Ani başlangıcı, talamik nöronlara senkronize bir giriş sağlayarak, uyku iğciği veya delta osilasyonlarının dizilerini tetikleyen K kompleksleri (142) sonuç olarak hem uykunun kalitesini ve sürekliliğini sağlayan hem de dış uyaranlara karşı kortikal yanıtları düzenleyen bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.

Uyku döngüsü esnasında, uyku derinliğindeki artma ve azalma eğilimleri ilk defa 1937 yılında incelenmiş olup uyku döngülerindeki iniş kısmında, evrelerin genel olarak derinliğine göre birbirini ardı sıra takip ederken, çıkış kısmında ise bazı evrelerin atlanabildiği, bu nedenle çıkış kısmının, inişe göre daha kısa sürede tamamlandığına dair çalışma verileri bildirilmiştir (143, 144). 1982 yılında ise Halász'ın yaptığı kapsamlı bir çalışmada, uyku siklusu boyunca iniş eğilimi olarak adlandırılmış descendan "D" ve çıkış eğilimi olarak adlandırılmış ascendan "A" eğimler incelenmiştir. "D" uyanıklık-REM seviyesinden, o siklustaki en derin uyku dönemi olarak tanımlanırken, "A" eğimi ise o siklustaki en derin evreden REM veya uyanıklığa doğru giden en yüksek seviyeye kadar olan bölüm olarak tanımlanmıştır (145). "D" eğiminin uykuyu destekleyici nitelikte çalıştığı, "A" eğiminin ise uyanıklık ve REM destekeyici nitelikte olduğu ifade edilmiştir (138).

2.3.6. Depresyon ve Uyku

Bozulmuş uyku, MDB'de en yaygın şikayetlerden biri olup (146) hastalıkla en tutarlı şekilde ilişkilendirilen semptomlardan biridir (7) ve MDB hastalarının %60-90'ının uyku bozuklukları yaşadığı bildirilmiştir (10). Depresif bireylerin yaklaşık üçte ikisi uykuya dalma güçlüğü, uykuyu sürdürme güçlüğü ve sabah erken uyanma gibi uykusuzluk semptomları yaşarken, genç depresif yetişkinlerin %40'ında ve yaşlı hasta grubunun yaklaşık %10'unda hipersomni görülür.

REM uykusuna geçiş aşamasında (serotonin, norepinefrin vb.) monoaminlerin hızlı bir şekilde azalmasıyla kolinerjik aktivitede hızlı bir artış meydana gelir. Depresyonun en iyi bilinen teorilerinden biri olan monoamin hipotezinde de monoamin düzeylerindeki değişikliklerin depresyona yol açtığını öne sürülür. Dikkat çekici nokta, REM uykusu anormalliklerinden sorumlu bu nörotransmitterlerin

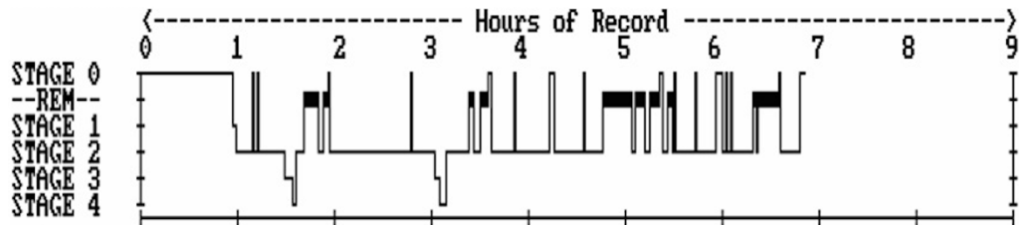
depresyonun ortaya çıkışı ile de ilişkilendirilmiş olmasıdır. REM uykusu anormallikleri ile depresyon arasında nedensel bir ilişki bulunmadığı öne süren çalışmalar da mevcut olmakla birlikte REM uykusu ve depresyonun düzenlenmesinde birden fazla paralel yolun olabileceğini öne sürülmektedir. Sirkadiyen ritmi yöneten genlerin depresyonla bağlantılı olduğu ve saat genler adı verilen bu genlerdeki düzensizliklerin hem uykusuzluk hem de depresyonun gelişmesinde önemli bir etken olarak kabul edildiği bilinmektedir (146).

MDB’de uyku bozuklukları her zaman depresif döneme ikincil gelişmez, depresif dönem öncesinde prodromal dönemde de belirtiler ortaya çıkabilir. Uykusuzluğun depresif bozuklukta prodromal belirtiler arasında kabul edilebileceğine dair kanıtlar (147), depresyon patogeneğinde uyku bozukluklarının rol oynayabileceğini göstermektedir (148, 149). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, depresif olmayan bireylerde bulunan uykusuzluk semptomlarının gelecekte depresyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu (149), uykusuzluk şikayeti olan kişilerde, uykusuzluk şikayeti olmayanlara göre bir yıl içerisinde depresif belirtilerin oluşma ihtimalinin üç kat fazla olduğu bildirilmiştir (150). Ayrıca remisyon sonrasında uyku bozukluklarının devam etmesi de gelecekte hastalığın nüks riskini arttıran etmenler arasındadır (7). Depresyon ve uyku bozuklukları olan hastalarda tedavi amacıyla hipnotiklerin ve antidepresanların kullanıldığı bilinmekte olup hipnotiklerin depresyonu ve antidepresanların uyku bozukluklarını ağırlaştırma riskinin bulunduğu da bilinmektedir. Yapılan tüm bu çalışmalar doğrultusunda, uykusuzluk ve depresyon arasındaki çelişkili ilişkiler, bu iki fenomenin basit bir neden-sonuç ilişkisi içerisinde değil, karmaşık ve iki yönlü bir ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir (146).

Depresyon hastaları ile yapılan PSG çalışmalarında, depresif hastalarda bozulan sirkadiyen ritmin yansıması olarak uykunun iç ritminde de bozukluklar meydana geldiği, uykunun makro ve mikro mimarisinde sağlıklı bireylere göre bazı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Depresif bireylerde uyku latansının (ışıkların kapanmasından ilk uykuya geçişe kadar geçen süre) uzamış olduğu, uykuyu sürdürmede güçlük yaşandığı, uykuda fragmentasyonların ve sabah erken uyanmalarının olduğu ve uyku verimliliğinin düşük olduğu bilinmektedir (151, 152). REM uykusu değişiklikleri, depresif hastalarda en belirgin uyku özelliğidir ve bu

değişiklikler genellikle depresyonun ayırt edici biyolojik bir belirtici olarak kabul edilir (146). Bu hastalarda, REM latansının genellikle azaldığı, uzamış ilk REM uyku dönemi olduğu, REM uyku dönemlerinde artmış hızlı göz hareketleri (artmış REM yoğunluğu) ve artmış REM uyku yüzdesi bilinen diğer farklılıklar arasındadır (153, 154). Depresyonda uyuduktan yaklaşık 90 dakika sonrasında ortaya çıkması beklenen REM döneminin erken ortaya çıkması, ilk NREM dönemi ileriye kaymasına sebep olmaktadır (152). Araştırma sonuçları, REM uyku latansının depresyonun objektif bir göstergesi olduğu ve hastalığın şiddeti ile ters orantılı olduğu bilinmekte olup (155) hastaların sağlıklı 1. derece akrabalarında da REM latansının kısa olması majör depresif bozukluğun genetik temeline işaret etmektedir (151). MDB ve uyku ile ilgili yapılan çalışmalarda yavaş dalga uykusu olarak bilinen N3 aşamasında geçirilen sürenin, kontrol grubuna kıyasla azalmış olduğu bilinmektedir ve yavaş dalga aktivitesinin anormal dağılımı dikkat çekmiştir. Sağlıklı grupta ilk uyku döngüsünde SWA maksimum miktarda görülürken, depresif hastalarda SWA'nın zirve noktası sonraki döngülerde görülmüştür (156). Bunun yanı sıra depresif hastalarda derin uykunun göstergesi olan delta dalgaları miktarı da toplam uyku süresince azaldığı gösterilmiştir. Bu değişiklik, uykunun ilk saatlerinde beklenen derin uykunun ileri saatlere kayması ve bazı metabolik parametrelerin değişmesi sonrasında delta dalgalarının suprese olması ihtimali ile ilişkilendirilebilir. Böylece depresif bireylerde gözlenen uykunun derinleşmesinde güçlükler sabahları yorgun uyanma ile ilişkilendirilmiştir (152).

MDB hastalarında uyku evreleri ile ilgili örnek bir görsel Şekil 8'de sunulmuştur.



Şekil 8. MDB hastasında PSG kayıt örneği (Görsel Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Araştırmaları Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır.)

2.3.7. TMU ve Uyku

Depresyonda TMU'nun uyku üzerindeki etkileri henüz tamamen açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte mevcut literatür, birkaç olasılığı ortaya koymaktadır. Depresyonda rTMU tedavisinin uyku üzerinde herhangi bir etkisi olmayabilir, uykuya birincil mekanizma ile fayda sağlayabilir ya da depresyon semptomlarının azalması sonucuyla bağlantılı olarak uyku kalitesini iyileştirebilir. Literatür incelendiğinde uyku kalitesinin ve depresyon şiddetinin öz bildirim ölçekleri ile değerlendirildiği bazı çalışmalarda, TMU'nun depresif belirtileri yeterince düzelmeyen hastalarda bile uyku kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiğine dair bulgular sunulduğu görülmüştür (157). Bunun yanında TMU'nun depresif semptomlara olan antidepresan etkisi dışında uyku üzerinde doğrudan herhangi bir etkisinin olmadığına dair mevcut çalışmalar bildirimleri de bulunmaktadır (158).

rTMU'nun uyku yapısı üzerine etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, tedavi ile REM latansında ve NREM-REM uyku döngüsü süresinde uzama olduğu bulgularına ulaşılmış, rTMU'nun sirkadiyen ve ultradiyen ritimleri etkileyebildiği ve böylece antidepresan etkinliğe katkıda bulunabileceği görüşleri öne sürülmüştür (159). MDB tanılı askeri personellerde uyku yapı elemanlarının TMU tedavisi ile değişiminin incelendiği bir başka çalışmada, depresif belirtilerdeki gerilemeden bağımsız olarak REM uykusu süresinde artış olduğu, toplam uyku süresinde ise yalnızca tedaviye yanıt veren grupta artış olduğuna dair bulgular bildirilmiştir (160).

rTMU tedavisinin uykunun makro ve mikro mimarisi üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlı PSG temelli yapılan bir çalışmada, tedavi sonrasında uyku yapısında belirgin bir değişiklik olmadığı belirtilmiş, özellikle tedavi sonrasında REM latansı ve süresinde değişiklik olmamasına rağmen mikroyapı incelendiğinde REM uykusu esnasında alfa gücünde azalma meydana geldiği ve bu sonucun klinik yanıtla korele olduna dair çalışma verileri raporlanmıştır (161). Depresyonda 10 seans TMU tedavisinin uygulandığı; başlangıç, 5. seans ve 10. seanstaki uyku verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, NREM evre 2-4 yüzdelerinde başlangıçtan 5. seansa kadar anlamlı bir artış gözlenirken, bu artışın 10. seansta devam etmediği ve uyku latansı, REM latansı, REM yüzdesi gibi diğer parametrelerde anlamlı değişiklik

görülmediği raporlanmıştır. Bu bulgulara ek olarak çalışmada delta bant gücünde çalışmanın ilk yarısında artış gözlenirken, ikinci yarıda bu trendin sürdürülemediği ve bu bulguların homeostatik sürecin kontrolü ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (162). Bu bulgular, TMS tedavisinin uyku mimarisi üzerine olumlu yönde etki edebileceği, uykunun yenileyici etkisini destekleyebileceğine dair perspektifler sunmaktadır.

rTMU tedavisinin uyku bozuklukları ve dinlenme- aktivite döngüsü üzerindeki etkilerine yönelik, aktigrafi kayıtları incelenerek yapılan bazı çalışmalarda depresif belirtilere yönelik ölçek puanlarında anlamlı iyileşme olmasına rağmen, aktigrafi kayıtları ile elde edilen değerlerde, TMU tedavisi ile anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (163, 164).

TMU'nun uyku EEG'si üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, uyumadan 80 dk önce TMU uygulanmış sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada, TMU'nun evre 1 uyku süresinde hafif azalmayla birlikte, ilk NREM evre 4 uykusunda küçük bir artışa neden olduğu, bunların dışında diğer uyku yapı elemanlarında farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Prospektif tasarıma sahip olan çalışmanın örneklemini, 05.08.2024-06.11.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran veya klinikte yatarak tedavi görmekte olan, DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinisyen Versiyonu (SCID-5-CV) ile yapılan klinik değerlendirme sonucunda DSM-5 tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanısı almış, etkin süre ve dozda tedavi almasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen dirençli depresyon vakalarından TMU tedavisi uygulanması planlanmış olan, araştırmaya katılmaya gönüllü ve araştırmanın dışlama ve dahil edilme kriterlerine uygun 13 hasta ile depresyon grubuyla uyku parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla yaş, cinsiyet yönünden eşleştirilmiş, geçmişte veya halihazırda herhangi bir psikopatoloji öyküsü olmayan, araştırmaya katılmaya gönüllü, dahil edilme kriterlerine uygun 10 sağlıklı birey oluşturmakta olup çalışma toplamda 23 katılımcıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM-5'e göre Major Depresif Bozukluk tanısı almış olması,
- TMU öncesi uygulanan risk değerlendirme ölçeğine göre tedaviye kontrendike durum tespit edilmemiş olması,
- En az iki farklı antidepresan ajana etkin süre (6-8 hf) ve dozda tedavi yanıtının alınamamış olması,
- Metabolik ya da organik bir bozuklukla tablonun daha iyi açıklanamıyor olması,

- TMU öncesi uygulanan risk değerlendirme ölçeğine göre tedaviye kontrendike durum tespit edilmemiş olması,

- 18-65 yaş arası olması,

- Katılımcının kendi rızası ile araştırmaya katılmayı kabul etmesi.

Hasta grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya dahil edilecek katılımcının yarı yapılandırılmış klinik görüşme neticesinde alkol, madde ya da uyarıcılar olarak bilinen maddeleri kötüye kullanım ya da bağımlılığı olması,

- Nörolojik bir hastalık tanısının bulunması (Epilepsi tanısı, ensefalit, menenjit, organik beyin hastalığı, demans ve serebrovasküler patolojiler gibi hastalıklar),

- Kafa travması öyküsü olması,

- Mental retardasyonu olması,

- TMU öncesi risk değerlendirme formuna göre tedavi edilmesinde kontrendikasyon tespit edilmesi,

- Psikotik bozukluk ya da bipolar duygu durum bozukluğu, nörogelişimsel bozukluklar, nörobilişsel bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, somatoform bozukluk, disosiyatif bozukluk gibi komorbid psikiyatrik tanısı olması ya da geçmiş öyküsünün olması,

- Çalışmaya katılım için gönüllü olmaması,

- Türkçe okuma yazma bilmemesi,

- Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, İkinci baskısı tarafından tanımlanan uyku apnesi, sirkadiyen ritim bozukluğu, parasomnia, narkolepsi veya diğer birincil uyku bozuklukları için tanı kriterlerini karşılaması.

Sağlıklı Kontroller için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- SCID-5 ile tarama sonrası herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığın saptanmamış olması,
- 18-65 yaş arasında olması,
- Çalışmaya katılım için yazılı ve sözlü onam vermesi.

Sağlıklı Kontroller için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya dahil edilecek katılımcının yarı yapılandırılmış klinik görüşme neticesinde alkol, madde ya da uyarıcılar olarak bilinen maddeleri kötüye kullanım ya da bağımlılığı olması,
- Nörolojik bir hastalık tanısının bulunması (Epilepsi tanısı, ensefalit, menenjit, organik beyin hastalığı, demans ve serebrovasküler patolojiler gibi hastalıklar),
- Kafa travması öyküsü olması,
- Mental retardasyonu olması,
- SCID-5 ile tarama sonrası herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığın saptanmış olması,
- Çalışmaya katılım için gönüllü olmaması,
- Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, İkinci baskısı tarafından tanımlanan uyku apnesi, sirkadiyen ritim bozukluğu, parasomnia, narkolepsi veya diğer birincil uyku bozuklukları için tanı kriterlerini karşılaması.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.05.2024 tarih ve 2024-283 proje/karar

numaralı kararıyla onay alınmıştır. Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu'nun 28.03.2024 tarih ve 346865 sayılı toplantısında tez konusu kabul edilmiştir. Ayrıca Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu (BADEK) ve Eğitim Planlama Kurulu (EPK)'nun 21.02.2024 tarih ve 4 no'lu kurul kararı ile onaylanmıştır. Etik kurul, Tez konusu onayı, BADEK ve EPK onayları sırasıyla EK-1, EK-2 ve EK-3'te sunulmuştur. Ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü olur formu EK-4'tedir. 05.07.2024-15.12.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen araştırmanın etik kurul, veri toplama ve bilimsel yazım gibi tüm aşamaları İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.4. VERİ TOPLAMA VE ÖLÇÜM ARAÇLARI

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmaya katılan bireylerin muayeneleri sırasında, yarı yapılandırılmış bir sosyodemografik ve klinik değişkenler veri formu doldurulmuştur. Bu formda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, öğrenim süresi, medeni durumu, yaşam biçimi, mesleği, gelir seviyesi, sağlığa zararlı alışkanlıkları, geçmiş psikiyatrik öyküsü, intihar öyküsü gibi bilgiler yer almaktadır. Sosyodemografik veri formunun bir örneği EK-5'te verilmiştir.

3.4.2. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu (SCID-5/CV)

SCID-5, psikiyatrik hastalıklarda tanı koymak için kullanılmak üzere geliştirilmiş, DSM-5'e dayalı tanılar sağlayan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. First ve arkadaşları tarafından 2015'te geliştirilmiştir (166). Klinisyen tarafından puanlanan ve toplamda 10 modülden oluşan bu yapılandırılmış görüşmede 32 tanı kategorisi ayrıntılı tanı bütün ölçütleriyle, 16 tanı kategorisi ise yalnızca

araştırmacı sorularıyla yer almaktadır (167). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (168). Ölçek kullanım izni alınmıştır.

3.4.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D, 1960 yılında M.Hamilton tarafından (169), depresif hastalarda depresyonun şiddetini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir. Orijinal halinde 17 madde bulunmasıyla birlikte ilerleyen yıllarda farklı maddeler eklenmiştir. Eklenen maddeler depresyonun tipini ayırt etmeye fayda sağlamaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (170). Klinisyen tarafından uygulanmakta olup tedavide belirtilerin takibinde kolaylık sağlar fakat tanı koydurucu değildir. Sorular, düşük şiddetteki belirtiler düşük puanda ve yüksek şiddetteki belirtiler yüksek puanda olacak şekilde bazı sorularda 0-2 bazılarında ise 0-4 arasında puanlanmaktadır. Kesme puanı 7, en yüksek puanı 51'dir. Ölçekte 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7> normal şeklinde kesme puanları mevcuttur. Çalışmamızda hastaların depresif semptomlarının şiddetininin takip etmek ve semptomların uyku parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla kullanılmıştır. Ölçeğin bir kopyası EK-6'da sunulmuştur.

3.4.4. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

PUKİ, Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilen, bireyde son bir aylık süre zarfında uykunun kalitesini, uyku bozukluğu varlığını ve varsa şiddetini değerlendirebilen güvenli ve tutarlı bir ölçektir (171). 19 soru öz bildirim sorusu ve 5 soru partner veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorular olmak üzere toplamda 24 sorudan oluşur. Bahsi geçen 5 soru puanlamaya katılmaz ve klinik bilgi için değerlendirilir. Öz bildirim özelliğindeki 19. soru bir oda arkadaşının veya partnerin bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve PUKİ toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Bireyin kendisinin cevapladığı ve puanlamada yeri olan 18 maddeden oluşan sorular, uyku süresi, uyku latansı, öznel uyku kalitesi, uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz uyku işlev bozukluğu ve uyku ilacı kullanımı olarak 7 alt başlığa ayrılır. Her bir madde 0-3 puan arasında değerlendirilir. Puanların

toplanması ile toplamdaki ölçek puanına ulaşılır. Toplam ölçek puanı 0-21 arasında değişir. Toplam skorun 5 ve üzerinde olması kötü uyku olarak değerlendirilir ve uyku bozukluğu lehine düşünülür. Ölçeğin doldurulması yaklaşık 5-10 dakika, puanlaması ise yaklaşık 5 dakika sürmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. PUKİ, çalışmamızda TMU tedavisinin uyku üzerindeki değişikliklerini değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır (172). Ölçeğin bir kopyası EK-7’de sunulmuştur

3.4.5. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)

Özellikle hafif bilişsel bozukluk ve genel bilişsel bozuklukları taramak için kullanılan Montreal Bilişsel Değerlendirme testi, yürütücü işlevler, dikkat ve konsantrasyon, bellek, dil, yapılandırma becerileri, soyut düşünme, yönelim ve hesaplama gibi bilişsel işlevleri değerlendiren, yaklaşık 10 dakika süren bir testtir. Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Toplam maksimum puan 30 olmakla birlikte kesme puanı 21 olarak kabul edilmektedir. Görsel-mekansal beceriler, bir saati çizme testi (3 puan) ve üç boyutlu bir küpün kopyalanması (1 puan) ile değerlendirilir. Yürütücü işlevler; iz sürme testi, (1 puan), bir fonemik akıcılık testi (1 puan) ve iki maddeden oluşan sözel soyutlama testi (2 puan) kullanılarak ölçülür. Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği, sürekli dikkat testi (hedef tespiti için dokunma; 1 puan), sıralı çıkarma testi (3 puan) ve ileri-geri rakamları sıralama (her biri 1 puan) ile değerlendirilir. Dil becerileri, düşük aşinalığa sahip hayvanların adlandırılması (aslan, deve, gergedan; 3 puan), iki karmaşık cümlelerin tekrar edilmesi (2 puan) ve yukarıda belirtilen akıcılık testi ile test edilir. Son olarak, zaman ve mekâna yönelim (6 puan) ölçülür (173). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2014 yılında Özdilek ve Kenangil tarafından yapılmıştır (174). Bir örneği EK-8’de sunulmuştur.

3.4.6. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)

Hasta Sağlık Anketi, birinci basamak sağlık hizmetine başvuran hastalarda ruhsal sorunları belirlemek amacıyla tasarlanmış ve Spitzer ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilk öz-bildirime dayalı tanısal ölçektir (175). Bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve

güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Hasta Sağlık Anketi-9, söz konusu ölçeğin depresyon taramasına yönelik özel bir alt ölçeğidir. Bu alt ölçek, yalnızca depresyon taraması yapmakla kalmaz, aynı zamanda depresyonun şiddetini değerlendirmede ve tedavi sürecinde elde edilen klinik yanıtı izlemekte de kullanılabilir. Ölçek, depresif bozukluk tanısına yönelik toplam dokuz sorudan oluşur. Yanıt seçenekleri “Hiç”, “Birkaç gün”, “Bir haftadan daha fazla” ve “Hemen hemen her gün” şeklinde dört düzeyli bir ölçekten oluşmaktadır. Majör depresif bozukluk tanısı kabul edilebilmesi için, ilk iki sorudan en az birinin ve tüm soruların en az 5’inin “Pozitif” sayılması (yani “Bir haftadan daha fazla” veya “Hemen hemen her gün” olarak yanıtlanması) gerekmektedir (176). Bir örneği EK-9’da sunulmuştur.

3.4.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Hastalık şiddeti, hastalığın düzelme miktarı ve yan etki şiddetini değerlendirmekte olan ve 3 sorudan oluşan bu ölçek, 1976 yılında Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından oluşturulmuştur (177). Gözlemcinin puanladığı bu ölçek kısa bir zaman diliminde hastalık şiddetini ve düzelme miktarını değerlendirebilmektedir. Bir örneği EK-10’da sunulmuştur.

3.5. YÖNTEM

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nde yapılan araştırmaya; ayaktan polikliniğe başvurmuş veya klinikte yatarak takip edilen, DSM-5’e göre majör depresif bozukluk tanısı almış, TDD vakalarından ilgili uzman tarafından TMU tedavisine yönlendirilen, TMU tedavisi alması planlanmış 13 hasta ile, depresyon grubuyla uyku parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla dahil edilme kriterlerini karşılayan 10 sağlıklı birey, gönüllülük esasına göre dahil edilmiştir. Tez konusu onayı, BADEK, EPK ve Etik Kurul onayları alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya katılmak isteyen tüm katılımcılardan gönüllü onam formu yazılı olarak alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim süresi, meslek, yaşam biçimi, sağlığa zararlı alışkanlıklar, psikiyatrik nedenlerle hastane yatışlarına dair bilgiler içeren yarı yapılandırılmış

sosyodemografik veri formu doldurtulmuştur. Ardından ayırıcı tanı amacıyla DSM-5 Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu SCID-5 uygulanmıştır. Depresif semptomların takibi için TMU tedavisi öncesinde, ortasında ve bitiminde Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), tedavi öncesinde ve bitiminde Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ile Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9), kognitif fonksiyonları değerlendirmek için tedavinin başında ve bitiminde Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) uygulanmıştır. Uyku ile ilgili semptomların ve uyku kalitesinin sorgulanması için de tedavi öncesinde, ortasında ve bitiminde Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) uygulanmıştır. Araştırmaya dahil edilen kontrol grubuna ise karşılaştırmanın yapılabilmesi amacıyla sosyodemografik veri formu doldurtulmuş, MoCA ve PUKİ ölçekleri uygulanmıştır.

3.5.1. Polisomnografi

Çalışmaya dahil edilen hasta olgulara, TMU tedavisinin uyku parametreleri üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi amacıyla tedaviye başlamadan önce biri baseline olmak üzere 2 gece, 10. TMU'dan sonra 1 gece, 20. TMU'dan sonra 1 gece, toplamda 4 gece olacak şekilde yaklaşık 7 saat süren PSG kaydı yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise 2 gece aynı koşullarda PSG kaydı yapılmıştır. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Araştırmaları Merkezinde dijital bir polisomnografi cihazı ile (POLYSMITH) tüm gece uygulanan polisomnografi tetkikinde polisomnografide standart montaj kanalları olan; EEG (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), EOG, çene EMG, anterior tibial EMG, EKG, oronasal termistör, nasal airflow kanül, göğüs ve karın solunum eforu, pulse oksimetre, vücut pozisyonu kanalları kaydedilmiştir. İlk gece EEG, çene EMG ve EOG kanallarına ek olarak huzursuz bacak sendromu ve OSAS tanısını dışlamak amacıyla anterior tibial EMG, oronasal termistör ve nasal airflow kanül kanalları ile çalışılmıştır. İkinci gece yalnızca uyku evrelemesi için gerekli 3 kanal kullanılmıştır. Hastalara uyku laboratuvarına gelecekleri gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları ve alkol kullanmamaları belirtilmiştir. Saat 19.00'da uyku laboratuvarına gelen hastalar hazırlanarak saat 23.00'de kayıta başlanmıştır. Kayıt sabah 6-6.30 saatleri arasında sonlandırılmıştır. Hastaların kayıtları görsel olarak skorlanmıştır. 30 saniyelik epoklarla görsel olarak Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) kriterlerine göre

uyku değişkenleri (toplam kayıt süresi, uyku süresi, uyku latensi, REM latensi, uyanıklık, NREM N1, N2, N3 ve REM süreleri ve yüzdeleri) skorlanmıştır. Toplanan verilere gerekli istatistiksel analizler yapıldıktan sonra bilimsel olarak raporlanmıştır.

3.5.2. TMU Prosedürü

TMU tedavisi, MagVenture X100 cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce, çalışmaya dahil edilen hastalar için ön değerlendirme, tedavi öncesi risk değerlendirme formuna göre yapılmıştır. Epilepsi, inme, retina yırtılması, ciddi beyin travması, beyin cerrahisi, saçlı deride ferromanyetik obje varlığı ve kulakta koklear implant gibi önemli bir tıbbi geçmişı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. TMU öncesinde motor eşik ölçümü yapılmış ve bu ölçüm haftada bir tekrarlanmıştır. Tedavi yoğunluğu, ölçülen motor eşğin %90'ı olarak belirlenmiştir. Mevcut çalışmada depresyon protokolü kapsamında, iTBS uygulanmış olup her bir burst, 50 Hz'de 3 manyetik atımdan oluşmaktadır. Bu burstler teta ritminde (5 Hz) uygulanmaktadır. 2 sn boyunca burst uygulamasının ardından 8 sn'lik bir dinlenme süresi gelmekte olup her seansta toplam atım sayısı 1800 olarak uygulanmıştır.

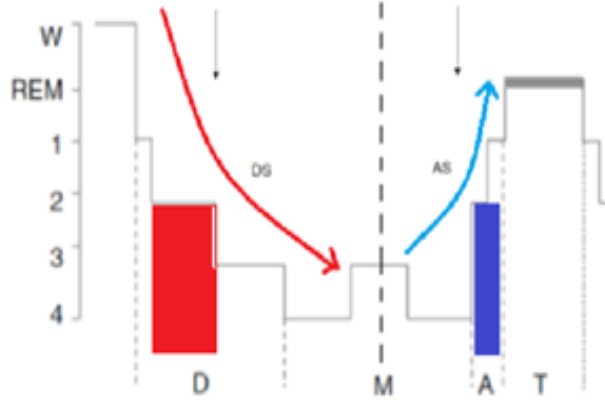
Tedavi yaklaşık 9 dk 24 sn sürmektedir. Her hasta, 4 hafta boyunca toplam 20 tedavi seansı almıştır. Hedef beyin bölgesi, Beam F-3 yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve sol dorsolateral prefrontal kortekse yerleştirilen bobin, sagittal hattı 45° açıyla kesişecek şekilde konumlandırılmıştır. Uygulama sonrasında, hastalar mevcut tedavi kılavuzuna göre yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

3.5.3. K Kompleks Fenomenlerinin Hesaplanması

Değerlendirmeye alınan 13 hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubunun PSG verileri, AASM kurallarına göre skorlandıktan sonra K kompleks analizi yapılması için, N2 evresi 30 saniyelik epoklarda incelenerek K kompleks fenomenleri görsel olarak saptandı. Her bir uyku siklusunda N2 evresine ait izole K kompleks, K-burst, K-sigma, K-VSW, K-sigma-VSW, K- delta fenomenleri ve K-delta haricindeki K fenomenlerinin toplamalarının indeksleri (sayılarının N2 evre süresine oranı) hesaplandı. Bununla birlikte desendan ve asendan olarak adlandırılan eğimlerde K

fenomenleri ve indeksleri incelenmiş olup veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

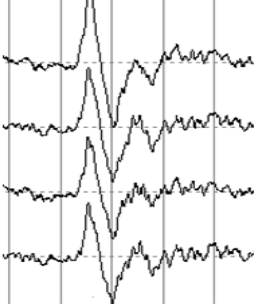
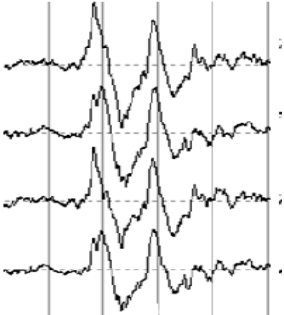
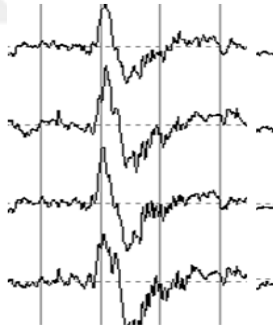
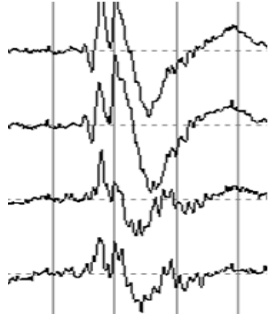
Bir siklus boyunca asendan ve desendan eğimler ile ilgili görsel Şekil 9’da sunulmuştur.



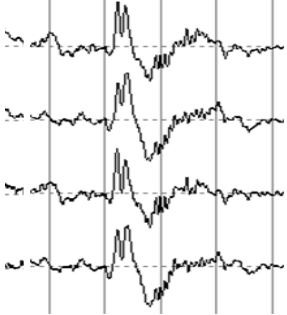
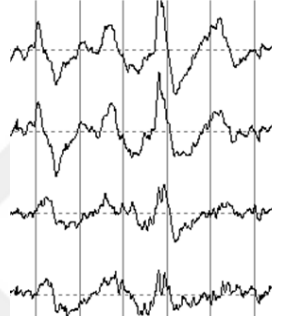
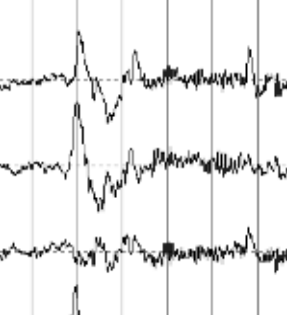
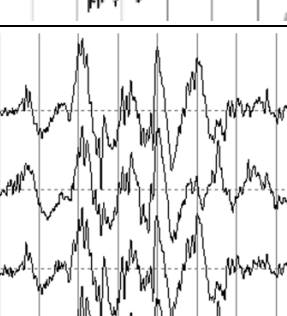
Şekil 9. Asendan ve desendan eğimler (Descending (D), middle (M), Ascending (A), Top (T) bölümleri. DS- Desendan Slope (Eğim), AS-Asendan Slope (Eğim). Kırmızı renkle taranmış alan desendan eğimde bulunan NREM-2 evresini, mavi renk desendan eğimde bulunan NREM-2 evresini ifade etmektedir.)

K kompleks fenomenleri analizinde kullanılan tanımlamalar Tablo 3’de sunulmuştur. K-Kompleks fenomenlerinin morfolojik özellikleri, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Araştırmaları Merkezi kayıtlarından elde edilmiş ve skorlamalar aşağıdaki tabloda belirtilen tanım ve kriterler doğrultusunda yapılmıştır.

Tablo 3. K fenomenleri

1. İzole KC	• 75 mikrovolt veya daha yüksek amplitüdde, • Başlangıç ve bitiş süresi 0.5 sn'den uzun olan, • En az iki derivasyonda tespit edilen, • Pozitif bileşenin amplitüdü, negatif bileşenin amplitüdünün en az %50'si olan ve tersine, negatif bileşenin amplitüdü de pozitif bileşenin amplitüdünün en az %50'si olan aktiviteler izole K kompleks olarak kabul edildi. K kompleksleri, yüksek amplitüdlü delta dalgalarının ardından geliyorsa puanlanmadı.	
2.K-Burst	• En az 2 derivasyonda tespit edilmesi, • 3 saniye içinde en az iki K kompleksi bulunması, yani K kompleksleri arka arkaya gelmesi ve toplamda 3 saniyeyi geçmemesi kriter alındı. • K kompleksi serileri, alfa aktivitesinin bulunmadığı bir ortamda tanımlanmalıdır. Alfa dalgaları (8–13 Hz) bu serileri bozar ve skorlama kriterlerini geçersiz kılabilir.	
3.K-Sigma	• En az 2 derivasyonda görsel olarak tanımlanması, • K kompleksi ve sigma (iğcik) aktivitesinin üst üste binmesi, yani K kompleksi dalgası ve 12-14 Hz aralığındaki sigma iğciklerinin senkronize bir şekilde bir arada görünmesi kriter olarak alındı. • Bu kriterlere göre, KC-Sigma, K kompleksi ile sigma iğciğinin (genellikle 12-14 Hz aralığındaki) örtüştüğü ve belirgin bir şekilde gözlemlenen bir uyku fenomenidir.	
4.K-VSW	• En az 2 derivasyonda görsel olarak tanımlanması, • K kompleksi ve VSW aktivitesinin üst üste binmesi kriter olarak alındı. • Bu kriterlere göre, KC-Vertex Sharp Wave, K kompleksi ve vertex keskin dalgasının (VSW) üst üste binmesiyle oluşan bir uyku fenomenidir. Bu, genellikle N2 uyku aşamasında görülür ve beyin aktivitesinin organize olduğu bir durumu yansıtır.	

Tablo 3. (devam) K fenomenleri

5.K-VSW-Sigma	• En az 2 derivasyonda görsel olarak tanımlanması, • K kompleksi, VSW ve sigma aktivitesinin üst üste binmesi kriter olarak alınır.	
6.K-Delta	• En az 2 derivasyonda görsel olarak tanımlanması, amplitüdün arka plan aktivitesinin en az 1/3'ü kadar olması, KC-Delta süresinin 2 saniyeden uzun olması ,0.5 - 4 Hz en az 2 delta dalgası olması kriter olarak alındı.	
7.K-Alfa	• 2 sn ya da daha uzun süreli, K kompleks aktivitesini izleyen alfa birstü kriter olarak alındı.	
8.Polifazik Burst	• İki veya daha fazla delta dalgası içeren yüksek voltajlı delta dalgaları ve teta, alfa ve beta aktivitesi olması kriter alındı.	

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin ve ölçek puanlarının hasta ve kontrol grubundaki bireyler arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı.

Ölçek puanlarının ve makro yapı ölçümlerinin TMU öncesi ile TMU'nun 20. seansı karşılaştırmalarında Wilcoxon test kullanıldı.

Ölçek puanlarının TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı ölçümleri arasındaki farklılıklar Friedman Varyans Analizi ile incelendi. Farklılığın hangi zamandaki ölçümlerden kaynaklandığı Friedman Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya MDB tanısı olan 13 hasta ve 10 sağlıklı kontrol olarak toplamda 23 kişi dahil edilmiş olup, 2 MDB olgusu TMU tedavisini tamamlamakla birlikte polisomnografi tetkikleri esnasında çalışmadan kendi istekleri ile ayrılmıştır. Sonuç olarak, araştırma DSM-5 tanı ölçütlerine göre Major Depresif Bozukluk tanısı alan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 13 gönüllü olgu ile herhangi bir psikopatolojisi bulunmayan, 10 gönüllü sağlıklı kontrolün katılımıyla toplamda 23 katılımcı ile yapılmıştır. Uyku makro ve mikro verilerinin istatistiksel analizi 2 hasta olgunun çalışmadan dışlanması ile toplamda 11 MDB hasta ve 10 sağlıklı kontrol olmak üzere 21 hasta ile yapılmıştır.

4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MDB ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Hasta (n=13)		Kontrol (n=10)		Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
Yaş	43.00±12.14 42 (21-64)		45.80±8.05 45 (33-58)		U=58.0	0.693
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	10	76.9	7	70.0	$\chi^2=0.140$	1.000
Erkek	3	23.1	3	30.0		
Medeni Durum						
Evli	8	61.5	9	90.9	$\chi^2=2.284$	0.212
Bekar	3	23.1	1	10.0		
Dul	2	15.4	0	0		
Çalışma Durumu						
Çalışıyor	6	46.2	9	90.0	$\chi^2=4.585$	0.074
Çalışmıyor	6	46.2	1	10.0		
Emekli	1	7.6	0	0		

Tablo 4. (devam) Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Hasta (n=13)		Kontrol (n=10)		Test istatistiği	p
	n		%			
Öğrenim Durumu						
İlkokul	0	0	1	10.0	$\chi^2=2.602$	0.596
Ortaokul	3	23.1	3	30.0		
Lise	2	15.4	0	0		
Üniversite	8	61.5	6	60.0		
Kimlerle Yaşıyor						
Aile	9	69.2	9	90.0	$\chi^2=1.704$	0.604
Anne/baba	2	15.4	0	0		
Yalnız	2	15.4	1	10.0		
Sigara Kullanımı						
Yok	10	76.9	6	60.0	$\chi^2=0.765$	0.650
Var	3	23.1	4	40.0		
Alkol Kullanımı						
Kullanmıyor	8	61.5	7	70.0	$\chi^2=0.178$	1.000
Sosyal içici	5	38.5	3	30.0		

U: Mann Whitney U test

χ^2 : Ki-kare Test/ Fisher's Exact test

Çalışmaya 13 Hasta ve 10 sağlıklı birey olmak üzere 23 kişi alındı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin medeni durumları, çalışma durumları, öğrenim durumları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaşadıkları kişiler arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sigara ve alkol kullanma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.2. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	Ölçek	Puanları	Test istatistiği	p
	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)		
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
PHQ-9	21.23±2.80 21 (16-25)	-	-	-
HAM-D	21.85±3.80 22 (15-29)	-	-	-
MoCA	23.92±2.75 14 (20-28)	27.00±2.44 28 (24-30)	U=23.5	0.008
PUKİ	12.23±3.76 12 (6-21)	7.20±4.13 7.5 (0-14)	U=24.5	0.010

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin MoCA ölçek puanları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Hastaların TMU öncesi MoCA ölçek puanları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin PUKİ ölçek puanları arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların TMU öncesi PUKİ ölçek puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının dağılımları Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ölçek puanlarının dağılımları

Ölçek Puanları	Hasta (n=13)		Kontrol (n=10)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
HAM-D					-	-
Orta (14-18)	2	15.4				
Şiddetli (19-22)	6	46.2		-		
Çok Şiddetli (>23)	5	38.4				
PUKİ					$\chi^2 = 4.485$	0.068
<5	0	0	3	30.0		
≥5	13	100	7	70.0		
MoCA					$\chi^2 = 2.654$	0.229
≤21	3	23.1	0	0		
>21	10	76.9	10	100		

χ^2 : Fisher's Exact test

Hastaların %46.2'si, HAM-D ölçeği kesme puanlarına göre şiddetli depresyon idi.

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN UYKU SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırması

Parametreler	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Toplam Kayıt Süresi (dk)	410.11±14.74 407.5 (388.5-444.0)	393.19±33.20 398.9 (303.5-420.5)	U=40.5	0.131
Toplam Uyku Süresi(dk)	338.46±49.04 358.5 (226.0-389.0)	360.83±29.57 369.2 (292.5-397.5)	U=46.0	0.257
Uyku Latansı (dk)	28.88±44.32 9.0 (4.0-164.5)	9.15±6.07 8.2 (0-23.5)	U=51.0	0.410
REM Latansı(dk)	126.03±63.64 123.0 (48.5-261.0)	74.45±24.53 72.5 (33.5-132.0)	U=29.0	0.026
Uyku Etkinliği (%)	90.64±6.91 92.40 (71.51-96.96)	92.00±3.55 93.50 (87.0-96.0)	U=63.0	0.927
Toplam N1 Evre(dk)	64.26±38.01 51.0 (33.5-167.0)	49.70±14.35 57.7 (24.0-63.0)	U=50.5	0.376
Toplam N2 evre (dk)	159.07±46.91 164.0 (62.0-229.0)	172.26±33.51 165.5 (112.5-226.0)	U=56.0	0.605
Toplam N3 Evre(dk)	55.34±38.46 41.0 (0.5-109.5)	65.70±14.08 67.5 (47.0-82.0)	U=53.0	0.483
Toplam REM (dk)	59.61±34.19 55.5 (15.5-153.0)	73.27±13.44 79.5 (52.6-92.0)	U=29.0	0.026

Tablo 7. (devam) Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırması

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
Parametreler	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
N1 (%)	17.29±10.32 14.2 (8.3-46.8)	13.73±3.95 15.7 (7.7-18.0)	U=58.9	0.693
N2 (%)	42.59±11.11 45.6 (17.3-59.0)	47.40±6.61 47.0 (38.0-57.2)	U=47.0	0.284
N3 (%)	14.80±10.11 11.5 (0.1-29.6)	18.41±4.50 18.7 (11.8-25.0)	U=48.0	0.313
REM (%)	16.02±8.63 17.5 (4.1-37.8)	20.44±4.37 20.7 (15.0-29.0)	U=36.0	0.077
WASO(dk)	34.61±25.64 29.5 (11.5-102.0)	23.21±14.19 19.7 (1.0-44.9)	U=51.5	0.410

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin REM latansı değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların REM latansı süreleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin toplam uyku süreleri, uyku latansı süreleri, uyku etkinliği değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin TMU öncesi toplam REM süreleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların toplam REM süreleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin toplam N1 evre, toplam N2 evre, toplam N3 evre süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin N1 (%), N2 (%), N3 (%), R (%), WASO süreleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların diğer uyku parametreleri Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların diğer uyku parametreleri

n=13	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
N2 Latansı (dk)	34.30±43.85	15.0 (7.0-165.0)
Toplam Uyanıklık Süresi (dk)	34.61±25.64	29.5 (11.5-102.0)
Uyanıklık %	9.26±6.96	7.6 (3.0-28.5)
Apne-Hipopne İndeksi (AHI)	0.09±0.16	0.0 (0.0-0.53)
REM AHI	0.0±0.0	0 (0-0)
Uyanma Sayısı	5.92±4.75	4.0 (2.0-19.0)
Toplam Arousal	31.23±22.67	24 (3-92)
Toplam Arousal İndeksi	5.71±4.26	5.4 (0.5-17.7)
Toplam Periyodik Ekstremit Hareketleri	14.92±21.77	4 (0-71)
Toplam Periyodik Ekstremit Hareketleri İndeksi	2.53±3.64	0.6 (0.0-11.4)
Toplam Ekstremit Hareketleri	40.92±27.97	31 (0-85)
Toplam Ekstremit Hareketleri İndeksi	7.13±4.82	5.9 (0.0-14.4)

4.4. TMU TEDAVİSİ VE ÖLÇEK PUANLARI

TMU tedavisi alan hastalarda, tedavi öncesinde ve sonrasında uygulanan ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastalara TMU öncesinde ve TMU’nun 20. seansı sonrasında uygulanan ölçeklerin puanlarının karşılaştırılması

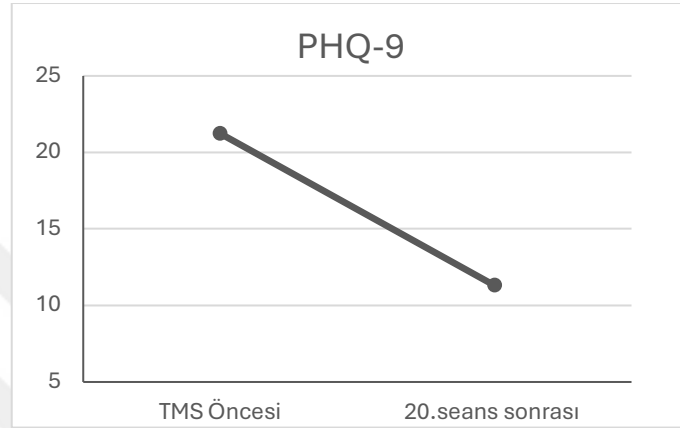
Ölçekler	TMU öncesi	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
PHQ-9	21.23±2.80 21 (16-25)	11.31±6.46 9 (3-21)	Z=-3.078	0.002
MoCA	23.92±2.75 24 (20-28)	25.46±2.87 25 (20-29)	Z=-2.716	0.007

Z: Wilcoxon test

Hastalarda TMU öncesindeki ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki PHQ-9 puanları arasında fark saptandı (p<0.01). PHQ-9 puanlarında, TMU öncesine göre 20. seansın sonunda anlamlı düzeyde düşüş olduğu saptandı.

Hastalarda TMU öncesindeki ve TMU'nun 20. seansı sonrasındaki MoCA puanları arasında fark saptandı ($p<0.01$). MoCA puanlarında TMU öncesine göre 20.seansın sonunda anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı.

Şekil 10, TMU tedavisinin PHQ-9 puanları üzerindeki etkisini görselleştirmektedir.



Şekil 10. TMU tedavisinin PHQ-9 puanları üzerindeki etkisi

TMU tedavisi alan hastalarda, TMU öncesinde, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasında uygulanan ölçek puanlarının karşılaştırmalı sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastalara TMU öncesinde, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasında uygulanan ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	TMU öncesi	TMU'nun 10. seansı sonrası	TMU'nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
HAM-D	21.85±3.80 22 (15-29)	15.31±7.16 18 (2-26)	11.23±6.45 11 (2-22)	22.154 ^d	<0.001
PUKİ	12.23±3.76 12 (6-21)	9.62±3.47 10 (2-15)	9.08±3.75 9 (1-15)	3.511 ^d	0.173

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki HAM-D puanları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi zamanlardaki ölçümlerden kaynaklandığı Friedman Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

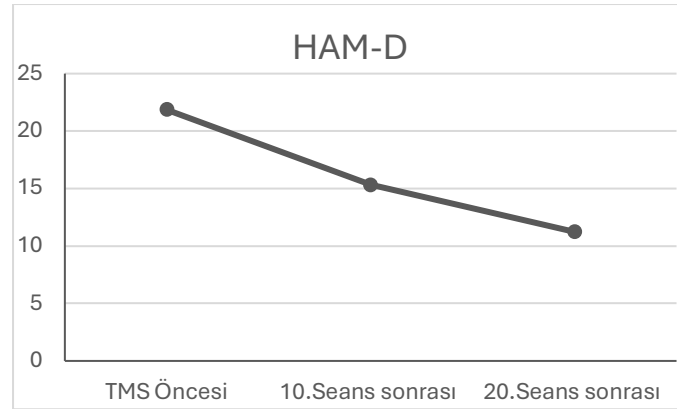
TMU öncesi ile TMU'nun 10. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

TMU öncesi ile TMU'nun 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Hastaların TMU öncesine göre, TMU'nun 20. seansındaki HAM-D puanlarında düşüş olduğu saptandı.

TMU'nun 10. seansı ile 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki PUKİ puanları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrası HAM-D ölçeği puanlarındaki değişim Şekil 11'de görselleştirilmiştir.



Şekil 11. Hastalarda TMU öncesi, TMU' nin 10. seansı ve 20. seansı sonrası HAM-D ölçeği puanlarındaki değişim

4.5. TMU TEDAVİSİ VE UYKU SKORLAMASI

TMU tedavisi alan hastaların uyku yapısı, TMU öncesinde, TMU'nun 10. ve 20. seansı sonrasında olmak üzere karşılaştırılmış ve bulgular Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Hastaların TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU'nun 10. seansı sonrası	TMU'nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
Parametreler	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Toplam Kayıt Süresi (dk)	412.72±14.20 409 (392-444)	411.59±15.53 408 (396.5-444)	411.09±11.42 408 (397.5-439)	0.605 ^d	0.739
Toplam Uyku Süresi (dk)	331.95±50.85 349 (226-389)	303.22±70.55 318 (186-406)	309.95±60.90 332 (225-383)	0.727 ^d	0.695
Uyku Latansı (dk)	32.59±47.52 9 (4-164.5)	33.22±35.89 15 (2-103.5)	31.63±45.77 13 (6-162.5)	0.000 ^d	1.000
N2 Latansı (dk)	38.31±46.81 15 (7-165)	38.00±38.39 18 (2.5-107)	40.81±44.72 29 (7-164)	2.182 ^d	0.336
REM Latansı (dk)	130.68±67.61 123 (48.5-261)	127.95±64.49 123 (14.5-213.5)	150.13±77.49 134 (64-317.5)	2.364 ^d	0.307
Uyku Etkinliği (%)	89.50±6.93 91.02 (71.51-96.17)	82.19±13.26 85.61 (55.27-97.71)	83.77±11.90 90.19 (63.92-96.30)	2.182 ^d	0.336
Toplam Uyanıklık Süresi (dk)	38.72±25.85 34 (13-102)	62.04±43.61 54 (10-150)	60.36±43.20 38 (9-127)	3.818 ^d	0.148

d: Friedman Varyans Analizi

Hastaların TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki; toplam kayıt süresi, toplam uyku süresi, uyku latansı, N2 latansı, REM latansı, toplam uyanıklık süresi, uyku etkinliği değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki diğer polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki diğer polisomnografi uyku skorlarının karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
Parametreler	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Toplam N1 Evre (dk)	68.95±39.70 63 (33.5-167)	84.63±30.25 84 (42-145)	69.86±42.90 50 (30-170.5)	7.091 ^d	0.029
Toplam N2 Evre (dk)	154.40±48.98 157 (62-229)	126.68±58.72 129 (29-242)	127.63±61.41 120 (26.5-221.5)	5.091 ^d	0.078
Toplam N3 Evre (dk)	45.72±33.37 41 (0.5-101.5)	52.18±40.21 46 (0-128)	48.18±34.97 50 (0-94.5)	0.605 ^d	0.739
Toplam REM (dk)	62.81±34.49 55 (26-153)	39.72±22.46 49 (0-69.5)	64.22±32.81 61 (31.5-149)	5.628 ^d	0.060
Uyanıklık Evresi (%)	10.39±7.01 9 (3.8-28.5)	17.80±13.25 14 (2.3-44.7)	16.20±11.92 9.8 (3.6-36.1)	2.364 ^d	0.307
N1 (%)	18.62±10.73 15.8 (8.3-46.8)	23.68±9.49 23.1 (10.5-43.1)	18.90±11.77 12.7 (8.3-48.2)	7.302 ^d	0.029
N2 (%)	41.60±11.54 45.6 (17.3-59.0)	34.00±13.77 32.4 (8.6-59.4)	34.07±14.42 33.3 (7.5-55.7)	5.091 ^d	0.078
N3 (%)	12.38±8.99 10.3 (0.1-29.6)	13.89±9.55 12.6 (0-29.4)	13.33±9.64 13.7 (0-25.1)	0.333 ^d	0.846
REM (%)	16.97±8.60 17.6 (7.3-37.8)	10.61±5.79 11.9 (0-18.0)	15.94±9.89 13.4 (0.17-36.8)	4.545 ^d	0.103

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki toplam N1 evre süreleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi zamanlardaki ölçümlerden kaynaklandığı Friedman Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

TMU öncesi ile TMU’nun 10. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

TMU öncesi ile TMU’nun 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

TMU’nun 10. seansı ile 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 20.seanstaki toplam N1 Evre süreleri 10. seanstaki toplam N1 Evre sürelerine göre daha kısa bulundu.

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki toplam N2 Evre, toplam N3 Evre, toplam REM süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki uyanıklık (%), N2 (%), N3 (%) değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

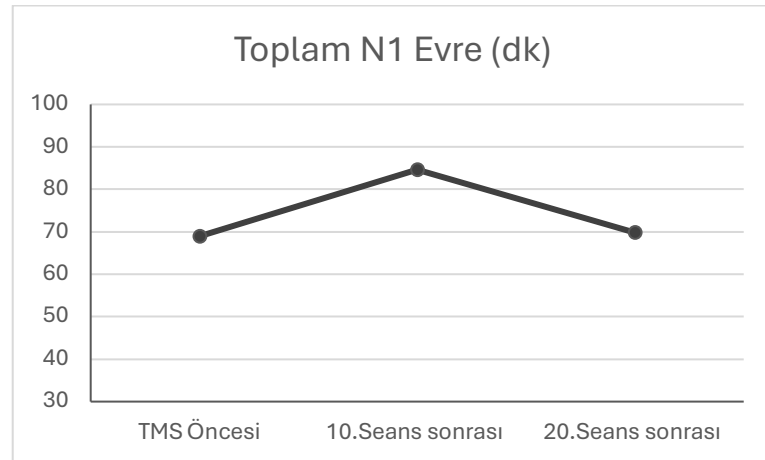
Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki N1(%) değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi zamanlardaki ölçümlerden kaynaklandığı Friedman Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

TMU öncesi ile TMU'nun 10. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

TMU öncesi ile TMU'nun 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

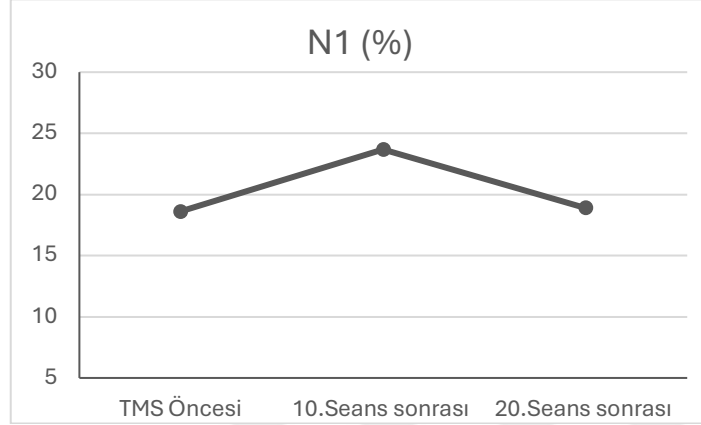
TMU'nun 10. seansı ile 20. seansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). 20.seanstaki N1 (%) değerleri 10.seanstaki N1 (%) değerlerine göre daha kısa bulundu.

Hastalarda TMU öncesi, TMU'nun 10.seansı ve TMU'nun 20.seansı sonrasındaki toplam N1 evre süreleri Şekil 12'de görselleştirilmiştir.



Şekil 12. Hastalarda TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve TMU'nun 20. seansı sonrasındaki toplam N1 evre süreleri

Hastalarda TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve TMU'nun 20. seansı sonrasındaki toplam N1(%) değerleri Şekil 13'de görselleştirilmiştir.



Şekil 13. Hastalarda TMU öncesi, TMU'nun 10. seansı ve TMU'nun 20. seansı sonrasındaki N1(%) değerleri

4.6. K KOMPLEKS FENOMENLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

MDB hasta grubunun ve kontrol grubunun gece uykusu boyunca siklus sayılarının karşılaştırması Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin siklus sayıları

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Siklus Sayısı	2.77±0.72 3 (2-4)	4.10±0.56 4 (3-5)	U=12.0	<0.001

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin siklus sayıları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların siklus sayıları daha düşük bulundu.

Hasta ve kontrol grubunun K kompleks parametrelerinin karşılaştırılması tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İzole K Toplam	0.2385±0.1399 0.2025 (0.0532-0.5290)	0.3439±0.1681 0.3163 (0.1554-0.6561)	U=45.5	0.232
K-Burst Toplam	0.0368±0.0502 0.0151 (0.000-0.1463)	0.0103±0.0118 0.0064 (0.000-0.0341)	U=50.0	0.376
K-Sigma Toplam	0.2133±0.1642 0.1811 (0.0238-0.6768)	0.1912±0.0987 0.2005 (0.0235-0.3068)	U=61.0	0.832
K-VSW Toplam	0.0113±0.0127 0.0085 (0.000-0.0345)	0.0097±0.0103 0.0066 (0.000-0.0284)	U=63.5	0.927
K-VSW-Sigma Toplam	0.0077±0.0185 0.0000 (0.000-0.0671)	0.0072±0.0061 0.0068 (0.000-0.0178)	U=45.5	0.232
K-Delta Toplam	0.2032±0.1818 0.1592 (0.000-0.6305)	0.0571±0.050 0.0375 (0.0059-0.1656)	U=27.0	0.018
K Fenomenleri Toplam	0.5042±0.3130 0.4552 (0.0873-1.2744)	0.5625±0.2180 0.5094 (0.2500-0.8917)	U=53.0	0.483

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin izole K toplam, K-burst toplam, K-sigma toplam, K-VSW toplam, K-VSW-sigma toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin K-delta toplam değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların TMU öncesi K-delta toplam değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin TMU öncesi K fenomenler toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk ve son uyku siklusu K kompleks parametreleri tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk ve son uyku siklusu K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İlk Siklus İzole K	0.2997±0.2042 0.2045 (0.0571-0.7126)	0.3855±0.2741 0.3149 (0.0769-1.0682)	U=45.0	0.232
İlk Siklus K-Burst	0.0665±0.0790 0.0227 (0.000-0.2264)	0.0149±0.0249 0.0000 (0.000-0.0656)	U=42.0	0.166
İlk Siklus K-Sigma	0.2493±0.2184 0.2197 (0.0000-0.7925)	0.2054±0.1081 0.2052 (0.0769-0.3789)	U=64.0	0.976
İlk Siklus K-VSW	0.0057±0.0130 0.0000 (0.0000-0.0377)	0.0087±0.0185 0.0000 (0.0000-0.0488)	U=64.0	0.976
İlk Siklus K-VSW-Sigma	0.0029±0.0081 0.0000 (0.0000-0.0282)	0.0076±0.0243 0.0000 (0.0000-0.0769)	U=62.5	0.879
İlk Siklus K-Delta	0.2471±0.2400 0.1590 (0.0000-0.7513)	0.1571±0.1414 0.1208 (0.0274-0.4773)	U=55.0	0.563
İlk Siklus K- Fenomenleri	0.5993±0.4105 0.4727 (0.0571-1.5849)	0.6223±0.3332 0.5320 (0.1538-1.4318)	U=54.0	0.522
Son Siklus İzole K	0.2085±0.1230 0.1760 (0.0233-0.3922)	0.3624±0.2013 0.3084 (0.1356-0.7500)	U=36.0	0.077
İlk Siklus K-Burst	0.0198±0.0306 0.0000 (0.0000-0.0833)	0.0014±0.0044 0.0000 (0.0000-0.0141)	U=44.0	0.208
Son Siklus K-Sigma	0.1963±0.2102 0.1111 (0.0233-0.8125)	0.1376±0.1177 0.1525 (0.0000-0.3803)	U=57.0	0.648
Son Siklus K-VSW	0.0095±0.0138 0.0000 (0.0000-0.0411)	0.0064±0.0144 0.0000 (0.0000-0.0423)	U=56.0	0.605
Son Siklus K-VSW-Sigma	0.0073±0.0177 0.0000 (0.0000-0.0625)	0.0064±0.0144 0.0000 (0.0000-0.0423)	U=64.0	0.976
Son Siklus K-Delta	0.1286±0.1644 0.1020 (0.0000-0.6276)	0.0293±0.0355 0.0169 (0.0000-0.0971)	U=26.5	0.015
Son Siklus K- Fenomenleri	0.4309±0.3313 0.4640 (0.0465-1.3333)	0.5079±0.2079 0.4672 (0.3051-0.8873)	U=47.0	0.284

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklus İzole K, ilk siklus K-burst, ilk siklus K-sigma, ilk siklus K-VSW, ilk siklus K-VSW-sigma, ilk siklus K-delta, ilk siklus K- fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus İzole K, son siklus K-burst, son siklus K-sigma, son siklus K-VSW, son siklus K-VSW-sigma, son siklus K-fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus K-delta değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların son siklus K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan ve total asendan eğim K kompleks parametreleri Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan ve total asendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Total Desendan İzole K	0.2707±0.2255 0.2135 (0.0000-0.8293)	0.3168±0.2078 0.2464 (0.1091-0.7797)	U=57.0	0.648
Total Desendan K- Burst	0.0342±0.0473 0.0000 (0.0000-0.1304)	0.0095±0.0133 0.0000 (0.0000-0.0370)	U=52.0	0.446
Total Desendan K- Sigma	0.2382±0.1895 0.2173 (0.0000-0.6918)	0.2017±0.1472 0.1643 (0.0156-0.5085)	U=58.0	0.693
Total Desendan K-VSW	0.0126±0.0180 0.0000 (0.0000-0.444)	0.0116±0.0167 0.0000 (0.0000-0.444)	U=63.0	0.927
Total Desendan K- VSW-Sigma	0.0134±0.0381 0.0000 (0.0000-0.1384)	0.0084±0.0122 0.0000 (0.0000-0.0339)	U=55.0	0.563
Total Desendan K- Delta	0.1269±0.0932 0.1257 (0.0000-0.3077)	0.0505±0.0482 0.0377 (0.0000-0.1705)	U=32.0	0.042
Total Desendan K Fenomenleri Toplam	0.5220±0.2994 0.4854 (0.0444-1.2579)	0.5482±0.3351 0.4312 (0.1818-1.3559)	U=63.0	0.927
Total Asendan İzole K	0.2925±0.2809 0.2000 (0.0000-0.9412)	0.4090±0.3161 0.3396 (0.0909-1.000)	U=46.0	0.257
Total Asendan K-Burst	0.0349±0.0749 0.0000 (0.0000-0.2609)	0.0086±0.0183 0.0000 (0.0000-0.0435)	U=60.0	0.784

Tablo 16. (devam) Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan ve total asendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Total Asendan K-Sigma	0.2225±0.2473 0.1176 (0.0000-0.8696)	0.1794±0.0935 0.1828 (0.0435-0.3200)	U=61.5	0.832
Total Asendan K-VSW	0.0000	0.0040±0.0129 0.0000 (0.0000-0.0408)	U=58.5	0.693
Total Asendan K-VSW-Sigma	0.0000	0.0040±0.0129 0.0000 (0.0000-0.0408)	U=58.5	0.693
Total Asendan K-Delta	0.2402±0.2795 0.1818 (0.0000-0.8750)	0.0421±0.0503 0.0136 (0.0000-0.1176)	U=28.0	0.021
Total Asendan K Fenomenleri Toplam	0.5628±0.4516 0.4375 (0.0000-1.6232)	0.6053±0.2900 0.5074 (0.2192-1.1250)	U=52.0	0.446

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan K-delta değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların total desendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total desendan İzole K, total desendan K-burst, total desendan K-sigma, total desendan K-VSW, total desendan K-VSW-sigma, total desendan K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total asendan K-delta değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların total asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin total asendan İzole K, total asendan K-burst, total asendan K-sigma, total asendan K-VSW-sigma, total asendan K-VSW-sigma, total asendan K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu desendan eğim K kompleks parametreleri Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17.Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklus desendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	P
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İlk Siklus Desendan İzole K	0.3266±0.3678 0.1463 (0.0000-1.2500)	0.3988±0.2862 0.4083 (0.0769-0.9091)	U=50.5	0.376
İlk Siklus Desendan K-Burst	0.1035±0.1528 0.0000 (0.0000-0.5000)	0.0357±0.0607 0.0000 (0.0000-0.1667)	U=49.5	0.343
İlk Siklus Desendan K-Sigma	0.3533±0.3601 0.2926 (0.0000-1.4000)	0.2286±0.1215 0.2583 (0.0769-0.4167)	U=52.5	0.446
İlk Siklus Desendan K-VSW	0.0188±0.0558 0.0000 (0.0000-0.2000)	0.0000	U=55.0	0.563
İlk Siklus Desendan K-VSW-Sigma	0.0027±0.0100 0.0000 (0.0000-0.0336)	0.0100±0.0316 0.0000 (0.0000-0.1000)	U=63.0	0.927
İlk Siklus Desendan K-Delta	0.1322±0.1561 0.0727 (0.0000-0.5000)	0.1819±0.2407 0.1254 (0.0000-0.8333)	U=53.0	0.483
İlk Siklus Desendan K Fenomenleri Toplam	0.7383±0.5829 0.5000 (0.0444-2.000)	0.6732±0.3575 0.6609 (0.1538-1.2727)	U=60.5	0.784

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu desendan İzole K, desendan K-burst, desendan K-sigma, desendan K-VSW, desendan K-VSW-sigma, desendan K-delta, desendan K fenomenleri toplam değeri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu desendan eğim K kompleks parametreleri Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus desendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Son Siklus Desendan İzole K	0.1091±0.1783 0.0000 (0.0000-0.5600)	0.1202±0.1849 0.0487 (0.0000-0.5957)	U=59.0	0.738
Son Siklus Desendan K-Burst	0.0043±0.0158 0.0000 (0.0000-0.0571)	0.0000	U=60.0	0.784
Son Siklus Desendan K-Sigma	0.1023±0.1955 0.0000 (0.0000-0.6857)	0.0609±0.0682 0.0434 (0.0000-0.1754)	U=62.0	0.879
Son Siklus Desendan K-VSW	0.0038±0.0094 0.0000 (0.0000-0.0286)	0.0043±0.0137 0.0000 (0.0000-0.0435)	U=62.5	0.879
Son Siklus Desendan K-VSW-Sigma	0.0081±0.0239 0.0000 (0.0000-0.0857)	0.0000	U=55.0	0.563
Son Siklus Desendan K-Delta	0.0509±0.0845 0.0000 (0.0000-0.2105)	0.0175±0.0324 0.0000 (0.0000-0.0976)	U=56.0	0.605
Son Siklus Desendan K Fenomenleri Toplam	0.2039±0.3517 0.0000 (0.0000-1.1714)	0.1855±0.2380 0.0975 (0.0000-0.7234)	U=60.0	0.784

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu desendan İzole K, desendan K-burst, desendan K-sigma, desendan K-VSW, desendan K-VSW-sigma, desendan K-delta, desendan K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu asendan eğim K kompleks parametreleri Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklus asendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İlk Siklus Asendan İzole K	0.2235±0.2117 0.1666 (0.0000-0.6667)	0.4000±0.5621 0.1666 (0.0000-0.6667)	U=64.5	0.976
İlk Siklus Asendan K-Burst	0.0345±0.0846 0.0000 (0.0000-0.2424)	0.0000	U=55.0	0.563
İlk Siklus Asendan K- Sigma	0.1598±0.2449 0.0625 (0.0000-0.7879)	0.1500±0.1995 0.0000 (0.0000-0.5000)	U=59.0	0.738
İlk Siklus Asendan K-VSW	0.000	0.0105±0.0332 0.0000 (0.0000-0.1053)	U=58.5	0.693
İlk Siklus Asendan K- VSW-Sigma	0.0000	0.0000	U=65.0	1.000
İlk Siklus Asendan K- Delta	0.2233±0.3505 0.1212 (0.0000-1.2000)	0.0200±0.0632 0.0000 (0.0000-0.2000)	U=31.5	0.036
İlk Siklus Asendan K Fenomenleri Toplam	0.4115±0.4230 0.3333 (0.0000-1.3333)	0.5605±0.6193 0.5833 (0.0000-2.000)	U=58.5	0.693

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu asendan K-delta değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların ilk uyku periyodu asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk uyku periyodu asendan İzole K, asendan K-burst, asendan K-sigma, asendan K-VSW, asendan K-VSW-sigma, asendan K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu asendan eğim K kompleks parametreleri Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklus asendan eğim K kompleks parametreleri

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=10)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Son Siklus Asendan İzole K	0.0553±0.1285 0.0000 (0.0000-0.4615)	0.1735±0.2296 0.1000 (0.0000-0.7143)	U=46.5	0.257
Son Siklus Asendan K-Burst	0.0167±0.0448 0.0000 (0.0000-0.1538)	0.0000	U=55.0	0.563
Son Siklus Asendan K- Sigma	0.1362±0.3270 0.0000 (0.0000-1.1538)	0.1432±0.1564 0.1000 (0.0000-0.3750)	U=50.0	0.376
Son Siklus Asendan K-VSW	0.0000	0.0000	U=65.0	1.000
Son Siklus Asendan K- VSW-Sigma	0.0000	0.0000	U=65.0	1.000
Son Siklus Asendan K-Delta	0.1132±0.2792 0.0000 (0.0000-0.8966)	0.0267±0.0566 0.0000 (0.0000-0.1429)	U=62.0	0.879
Son Siklus Asendan K Fenomenleri Toplam	0.2355±0.4990 0.000 (0.0000-1.7692)	0.3167±0.3651 0.2000 (0.0000-1.0000)	U=49.5	0.343

U: Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu asendan İzole K, asendan K-burst, asendan K-sigma, asendan K-VSW, asendan K-VSW-sigma, asendan K-delta, asendan K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve TMU'nun 20. seansı sonrasındaki İzole K değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki İzole K değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İzole K Toplam	0.2313±0.1476 0.2025 (0.0532-0.5290)	0.2713±0.1530 0.2511 (0.0444-0.6429)	0.2347±0.1735 0.1923 (0.0143-0.5276)	0.545 ^d	0.761
İlk Siklus İzole K	0.2316±0.1980 0.1538 (0.0571-0.7126)	0.2973±0.1875 0.2678 (0.0000-0.6531)	0.2745±0.2224 0.1880 (0.0217-0.6190)	1.273 ^d	0.529
Son Siklus İzole K	0.2003±0.1251 0.1760 (0.0233-0.3922)	0.2686±0.1479 0.2330 (0.0571-0.5714)	0.2276±0.1544 0.2272 (0.0179-0.5276)	2.364 ^d	0.307
Total Desendan İzole K	0.2620±0.2456 0.2105 (0.0000-0.8293)	0.2311±0.1694 0.2352 (0.0000-0.5333)	0.1906±0.1999 0.1176 (0.0000-0.5714)	0.429 ^d	0.807
Total Asendan İzole K	0.2952±0.2922 0.2000 (0.0000-0.9412)	0.2494±0.2147 0.2500 (0.0000-0.6667)	0.4089±0.5037 0.2380 (0.000-1.7143)	0.140 ^d	0.933
İlk Siklus Desendan İzole K	0.3207±0.3963 0.1454 (0.0000-1.2500)	0.2619±0.2253 0.2564 (0.0000-0.5882)	0.2765±0.2998 0.1666 (0.0000-0.7407)	1.805 ^d	0.406
Son Siklus Desendan İzole K	0.0907±0.1833 0.0000 (0.0000-0.55600)	0.1707±0.1998 0.1111 (0.0000-0.5333)	0.1127±0.1954 0.0000 (0.0000-0.5714)	2.214 ^d	0.331
İlk Siklus Asendan İzole K	0.2146±0.1957 0.1666 (0.0000-0.6667)	0.2542±0.3429 0.1111 (0.0000-1.0526)	0.2439±0.2912 0.0729 (0.0000-0.7692)	0.146 ^d	0.929
Son Siklus Asendan İzole K	0.0172±0.0412 0.0000 (0.0000-0.1290)	0.1915±0.2593 0.0000 (0.0000-0.7500)	0.2693±0.5340 0.0000 (0.0000-1.7143)	3.120 ^d	0.210

d: Friedman Varyans Analizi

Hastaların TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki İzole K toplam, ilk siklus İzole K, son siklus İzole K, total desendan İzole K, total asendan İzole K, ilk siklus desendan İzole K, son siklus desendan İzole K, ilk siklus asendan İzole K, son siklus asendan İzole K değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K-burst değerlerinin karşılaştırılması Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-burst değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10.seansı sonrası	TMU’nun 20.seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
K-Burst Toplam	0.0248±0.0402 0.0059 (0.000-0.1321)	0.0153±0.0215 0.0119 (0.0000-0.0714)	0.0268±0.0390 0.0000 (0.0000-0.0963)	1.310 ^d	0.519
İlk Siklus K-Burst	0.0468±0.0647 0.0000 (0.0000-0.1679)	0.0227±0.0389 0.0000 (0.0000-0.1111)	0.0432±0.0629 0.0000 (0.0000-0.1616)	0.538 ^d	0.764
Son Siklus K-Burst	0.0116±0.0239 0.0000 (0.0000-0.0741)	0.0105±0.0158 0.0000 (0.0000-0.0426)	0.0125±0.0239 0.0000 (0.0000-0.0736)	1.333 ^d	0.513
Total Desendan K-Burst	0.0194±0.0328 0.0000 (0.0000-0.0976)	0.0098±0.0145 0.0000 (0.0000-0.0392)	0.0159±0.0354 0.0000 (0.0000-0.1165)	0.857 ^d	0.651
Total Asendan K-Burst	0.0176±0.0424 0.0000 (0.0000-0.1333)	0.0044±0.0147 0.0000 (0.0000-0.0488)	0.0062±0.0145 0.0000 (0.0000-0.0444)	0.545 ^d	0.761
İlk Siklus Desendan K-Burst	0.0839±0.01590 0.0000 (0.000-0.5000)	0.0143±0.0379 0.000 (0.000-0.1250)	0.0332±0.0896 0.000 (0.000-0.2963)	2.800 ^d	0.247
Son Siklus Desendan K-Burst	0.000	0.0281±0.0275 0.000 (0.000-0.0784)	0.0039±0.0131 0.000 (0.000-0.0435)	3.714 ^d	0.156
İlk Siklus Asendan K-Burst	0.0188±0.0623 0.000 (0.000-0.2069)	0.0095±0.0317 0.000 (0.000-0.1053)	0.0050±0.0167 0.000 (0.000-0.0556)	0.000 ^d	1.000
Son Siklus Asendan K-Burst	0.0058±0.0194 0.000 (0.000-0.0645)	0.000	0.000	2.000 ^d	0.368

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K- burst değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K-sigma değerlerinin karşılaştırılması Tablo 23’ de sunulmuştur.

Tablo 23. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-sigma değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
K-Sigma Toplam	0.1632±0.0858 0.1518 (0.0238-0.3383)	0.2169±0.0803 0.2139 (0.0687-0.3174)	0.1625±0.1081 0.1677 (0.0398-0.3857)	4.545 ^d	0.103
İlk Siklus K-Sigma	0.2058±0.1588 0.2197 (0.0000-0.5682)	0.2572±0.1268 0.2222 (0.0732-0.4444)	0.1745±0.1283 0.1265 (0.0000-0.3386)	3.455 ^d	0.178
Son Siklus K-Sigma	0.188±0.0920 0.1052 (0.0233-0.2895)	0.1493±0.0981 0.1675 (0.0000-0.2824)	0.1489±0.1273 0.1590 (0.0000-0.4167)	2.279 ^d	0.320
Total Desendan K-Sigma	0.1988±0.1442 0.2153 (0.0000-0.5238)	0.1665±0.1270 0.1473 (0.0000-0.3370)	0.1641±0.1147 0.1777 (0.0000-0.4082)	0.619 ^d	0.734
Total Asendan K-Sigma	0.1555±0.1606 0.1000 (0.0000-0.4752)	0.2101±0.1887 0.2105 (0.0000-0.4878)	0.2539±0.3366 0.1142 (0.0000-1.1429)	0.146 ^d	0.929
İlk Siklus Desendan K-Sigma	0.2633±0.1920 0.2500 (0.0000-0.6316)	0.1918±0.1806 0.1967 (0.0000-0.5833)	0.1733±0.1716 0.1379 (0.0000-0.6316)	0.950 ^d	0.622
Son Siklus Desendan K-Sigma	0.0490±0.0933 0.0000 (0.0000-0.2667)	0.1136±0.1481 0.0555 (0.0000-0.4000)	0.0691±0.1123 0.0000 (0.0000-0.3043)	2.214 ^d	0.331
İlk Siklus Asendan K-Sigma	0.1392±0.2326 0.0625 (0.0000-0.7879)	0.2495±0.2748 0.1250 (0.0000-0.8000)	0.1348±0.1679 0.0729 (0.0000-0.50000)	1.235 ^d	0.539
Son Siklus Asendan K-Sigma	0.0247±0.0822 0.0000 (0.0000-0.2727)	0.1865±0.2131 0.1481 (0.0000-0.6364)	0.1695±0.3439 0.0000 (0.0000-1.1429)	3.120 ^d	0.210

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K-sigma değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K-VSW değerlerinin karşılaştırılması Tablo 24’de sunulmuştur.

Tablo 24. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-VSW değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test İstatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
İzole K-VSW Toplam	0.0080±0.0106 0.0044 (0.0000-0.0290)	0.0013±0.0031 0.0000 (0.0000-0.0077)	0.0057±0.0092 0.0000 (0.0000-0.0267)	3.500 ^d	0.174
İlk Siklus K-VSW	0.0033±0.0095 0.0000 (0.00000-0.0317)	0.0000	0.0047±0.0108 0.0000 (0.0000-0.0317)	2.000 ^d	0.368
Son Siklus K-VSW	0.0057±0.0100 0.0000 (0.0000-0.0263)	0.0000	0.0046±0.0148 0.0000 (0.0000-0.0333)	2.800 ^d	0.247
Total Desendan K-VSW	0.0115±0.0175 0.0000 (0.0000-0.0444)	0.0009±0.0032 0.0000 (0.0000-0.0109)	0.0055±0.0095 0.0000 (0.0000-0.0238)	2.273 ^d	0.321
Total Asendan K-VSW	0.0000	0.0000	0.0040±0.0134 0.0000 (0.0000-0.0444)	2.000 ^d	0.368
İlk Siklus Desendan K-VSW	0.0040±0.0134 0.0000 (0.0000-0.0444)	0.0000	0.0000	2.000 ^d	0.368
Son Siklus Desendan K-VSW	0.0018±0.0062 0.0000 (0.0000-0.0208)	0.0000	0.0033±0.0109 0.0000 (0.0000-0.0364)	1.000 ^d	0.604
İlk Siklus Asendan K-VSW	0.0000	0.0000	0.0050±0.0167 0.0000 (0.0000-0.0556)	2.000 ^d	0.368
Son Siklus Asendan K-VSW	0.0000	0.0000	0.0000	-	-

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K-VSW değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K-VSW-sigma değerlerinin karşılaştırılması Tablo 25’de sunulmuştur.

Tablo 25. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-VSW-sigma değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
K-VSW-Sigma Toplam	0.0017±0.0039 0.0000 (0.0000-0.0107)	0.0085±0.0160 0.0000 (0.0000-0.0485)	0.0021±0.0047 0.0000 (0.0000-0.0129)	2.111 ^d	0.348
İlk Siklus K-VSW-Sigma	0.0035±0.0087 0.0000 (0.0000-0.0282)	0.0117±0.0321 0.0000 (0.0000-0.1067)	0.0009±0.0031 0.0000 (0.0000-0.0106)	0.615 ^d	0.735
Son Siklus K-VSW-Sigma	0.0014±0.0048 0.0000 (0.0000-0.0160)	0.0090±0.0203 0.0000 (0.0000-0.0567)	0.0016±0.0053 0.0000 (0.0000-0.0177)	0.500 ^d	0.779
Total Desendan K-VSW-Sigma	0.0032±0.0073 0.0000 (0.0000-0.0189)	0.0038±0.0126 0.0000 (0.0000-0.0420)	0.0037±0.0084 0.0000 (0.0000-0.0238)	0.154 ^d	0.926
Total Asendan K-VSW-Sigma	0.0000	0.0132±0.0251 0.0000 (0.0000-0.0759)	0.0000	6.000 ^d	0.050
İlk Siklus Desendan K-VSW-Sigma	0.0033±0.0109 0.0000 (0.0000-0.0364)	0.0139±0.0463 0.0000 (0.0000-0.1538)	0.0000	1.000 ^d	0.607
Son Siklus Desendan K-VSW-Sigma	0.0018±0.0062 0.0000 (0.0000-0.0208)	0.0000	0.0033±0.0109 0.0000 (0.0000-0.0364)	1.000 ^d	0.607
İlk Siklus Asendan K-VSW-Sigma	0.0000	0.0095±0.0317 0.0000 (0.0000-0.1053)	0.0000	2.000 ^d	0.368
Son Siklus Asendan K-VSW-Sigma	0.0000	0.0306±0.0772 0.0000 (0.0000-0.2500)	0.0000	4.000 ^d	0.135

d: Friedman Varyans Analizi

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K-VSW-sigma değerlerinin arasında sınırda anlamlı fark saptandı. Çoklu karşılaştırma sonucunda zamanlar arasındaki asendan K-VSW-sigma değerleri farklı bulunmadı. Hastaların TMU öncesi, TMU sonrası 10. seans ve TMU sonrası 20. seansındaki K- VSW-sigma değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K-delta değerlerinin karşılaştırılması Tablo 26’da sunulmuştur.

Tablo 26. TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K-delta değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
K-Delta Toplam	0.1523±0.1297 0.1361 (0.0000-0.4652)	0.1851±0.1470 0.1590 (0.0000-0.5455)	0.1916±0.2117 0.0995 (0.0044-0.6748)	0.419 ^d	0.811
İlk Siklus K-Delta	0.2093±0.2272 0.1142 (0.0000-0.7513)	0.2250±0.1721 0.1866 (0.0000-0.5455)	0.2456±0.2580 0.1714 (0.0072-0.7513)	0.419 ^d	0.811
Son Siklus K-Delta	0.0931±0.0782 0.1020 (0.0000-0.2240)	0.1565±0.1570 0.1229 (0.0000-0.5455)	0.1126±0.1961 0.0416 (0.0000-0.6748)	0.800 ^d	0.670
Total Desendan K-Delta	0.1143±0.0920 0.0936 (0.0000-0.3077)	0.0836±0.1194 0.0618 (0.0000-0.4000)	0.1205±0.1431 0.0444 (0.0000-0.4762)	3.000 ^d	0.223
Total Asendan K-Delta	0.1885±0.2239 0.1818 (0.0000-0.7500)	0.1634±0.1938 0.1265 (0.0000-0.6667)	0.1772±0.2496 0.0714 (0.0000-0.7500)	0.780 ^d	0.677
İlk Siklus Desendan K-Delta	0.1293±0.1574 0.0727 (0.0000-0.5000)	0.1346±0.1786 0.0833 (0.0000-0.5185)	0.1368±0.1740 0.0555 (0.0000-0.4762)	0.053 ^d	0.974
Son Siklus Desendan K-Delta	0.0384±0.0762 0.0000 (0.0000-0.2083)	0.0703±0.1182 0.0277 (0.0000-0.4000)	0.0624±0.1467 0.0000 (0.0000-0.4762)	2.545 ^d	0.280
İlk Siklus Asendan K-Delta	0.1923±0.3545 0.0238 (0.0000-1.2000)	0.2585±0.5887 0.0000 (0.0000-2.0000)	0.2327±0.3633 0.0800 (0.0000-1.2000)	1.947 ^d	0.378
Son Siklus Asendan K-Delta	0.0523±0.1637 0.0000 (0.0000-0.5455)	0.0984±0.1233 0.0000 (0.0000-0.3333)	0.0489±0.1623 0.0000 (0.0000-0.5385)	3.647 ^d	0.161

d: Friedman Varyans Analizi

Hastaların TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K-delta değerlerini arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansı sonrasındaki K fenomenleri toplam değerlerinin karşılaştırılması Tablo 27’de sunulmuştur.

Tablo 27. TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki K fenomenleri toplam değerlerinin karşılaştırılması

n=11	TMU öncesi	TMU’nun 10. seansı sonrası	TMU’nun 20. seansı sonrası	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
K Fenomenleri Toplam	0.4250±0.2243 0.3914 (0.0873-0.7971)	0.5135±0.2238 0.4980 (0.1131-1.000)	0.4320±0.2942 0.4259 (0.0697-0.8221)	3.818 ^d	0.148
İlk Siklus K Fenomenleri	0.4970±0.3028 0.4571 (0.0571-0.9947)	0.5890±0.2707 0.5617 (0.1127-1.0612)	0.4981±0.3678 0.5470 (0.0652-1.0101)	1.273 ^d	0.529
Son Siklus K Fenomenleri	0.3353±0.1950 0.3157 (0.0465-0.6579)	0.4397±0.1658 0.4470 (0.1143-0.6942)	0.3953±0.2762 0.4000 (0.0179-0.8221)	2.364 ^d	0.307
Total Desendan K Fenomenleri	0.4393±0.2072 0.4000 (0.444-0.7835)	0.4123±0.2352 0.4673 (0.0000-0.7552)	0.3798±0.3027 0.2647 (0.0000-0.8544)	0.619 ^d	0.734
Total Asendan K Fenomenleri	0.4835±0.3491 0.4375 (0.0000-1.0588)	0.4773±0.3214 0.5203 (0.0000-0.9106)	0.6730±0.8273 0.4285 (0.0000-2.8571)	0.884 ^d	0.643
İlk Siklus Desendan K Fenomenleri	0.5964±0.4664 0.4878 (0.0444-1.6667)	0.4820±0.2817 0.5185 (0.0000-0.8750)	0.4831±0.4432 0.4166 (0.0000-1.2632)	1.000 ^d	0.607
Son Siklus Desendan K Fenomenleri	0.1154±0.2149 0.0000 (0.0000-0.5778)	0.2965±0.2735 0.2978 (0.0000-0.7843)	0.1924±0.3103 0.0000 (0.0000-0.7619)	4.071 ^d	0.131
İlk Siklus Asendan K Fenomenleri	0.3651±0.3323 0.3333 (0.0000-1.0303)	0.5228±0.5908 0.2500 (0.0000-1.6842)	0.3888±0.4547 0.1459 (0.0000-1.1667)	0.049 ^d	0.976
Son Siklus Asendan K Fenomenleri	0.0798±0.1839 0.0000 (0.0000-0.5455)	0.4087±0.4620 0.3333 (0.0000-1.2500)	0.4389±0.8737 0.0000 (0.0000-2.8571)	3.120 ^d	0.210

d: Friedman Varyans Analizi

Hastaların TMU öncesindeki, TMU’nun 10. seansı ve TMU’nun 20. seansındaki K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

4.7. TMU TEDAVİSİNE YANIT VEREN VE VERMEYEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi bitiminde ölçek puanlarında başlangıç puanına göre minimum %50 düşüş, tedaviye yanıt olarak kabul edilmiş olup tedaviye yanıt veren hasta oranları ve Klinik Global İzlenim Ölçeğine göre hastaların tedaviye yanıt miktarları Tablo 28’de sunulmuştur.

Tablo 28. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ve tedavi yanıtı dağılımları

	n	%
CGI		
1 (çok düzeldi)	4	30.8
2 (oldukça düzeldi)	4	30.8
3 (biraz düzeldi)	4	30.8
4 (değişiklik yok)	1	7.7
Tedavi yanıtı		
Yok	5	35.5
Var	8	61.5

Hastaların %61.5'i tedaviye yanıt verdi.

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla veren hastaların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 29'da sunulmuştur.

Tablo 29. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla veren hastalarda yaş ve cinsiyet karşılaştırması

	Tedaviye yanıt yok		Tedaviye yanıt var		Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
Yaş	46.60±7.95 45 (37-57)		40.75±14.20 40.5 (21-64)		U=14.0	0.435
Cinsiyet	n	%	n	%		
Kadın	5	50.0	5	50.0	χ^2 =2.438	0.231
Erkek	0	0	3	100		

U: Mann Whitney U test

χ^2 : Fisher's Exact test

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla veren hastaların yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Kadın hastalarla erkek hastaların tedaviye yanıt verme oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi uyku yapısının karşılaştırılması Tablo 30'da sunulmuştur.

Tablo 30. Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi uyku yapısının karşılaştırılması

Parametreler	Tedaviye yanıt yok n=5	Tedaviye yanıt var n=8	Sağlıklı Kontrol Grubu n=10	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)			
Toplam Uyku Süresi(dk)	331.3±48.33 349.5 (256.0-374.5)	342.8 ± 52.26 362.5 (226.0 - 389.0)	360.8 ± 29.57 369.3 (292.5 - 397.5)	KW=1,922	p=0,382
Uyku Latansı (dk)	23,30 ± 18,88 14,50 (6,5 - 49,0)	32,38 ± 55,93 32,38 ± 55,93	9,15 ± 6,07 8,25 (0,0 - 23,5)	KW = 1,798	p =0,407
WASO	48,10 ± 31,57 38,00 (20,0 - 102,0)	26,19 ± 18,64 18,75 (11,5 - 65,0)	23,21 ± 14,19 19,75 (1,0 - 44,9)	KW = 3,762	p =0,152
REM Latansı(dk)	133.200 ± 61.9260 123.00 (72.5 - 231.5)	121.562 ± 68.5125 109.50 (48.5 - 261.0)	74.450 ± 24.5305 72.50 (33.5 - 132.0)	KW=5,263	p=0,072
Uyku Etkinliği (%)	86.8340 ± 8.89780 90.56 (71.51 - 93.93)	93.0225 ± 4.44744 94.04 (83.70 - 96.96)	92.0000 ± 3.55903 93.50 (87.00 - 96.00)	KW=3,208	p=0,201
Uyanıklık Evresi (%)	12.9600 ± 9.10566 9.40 (5.10 - 28.50)	6.9625 ± 4.46316 5.90 (3.00 - 16.30)	-	U=10	p=0,171
Toplam N1 Evre(dk)	70.100 ± 55.2555 46.50 (33.5 - 167.0)	60.625 ± 57.50 (34.0 - 111.5) 26.3300	49.700 ± 14.3512 57.75 (24.0 - 63.0)	KW = 0,958	p =0,619
Toplam N2 Evre (dk)	156.600 ± 56.1487 169.00 (62.0 - 206.5)	160.625 ± 44.3289 153.00 (109.0 - 229.0)	72.260 ± 33.5104 165.50 (112.5 - 226.0)	KW=0,396	p=,820
Toplam N3 Evre(dk)	46.500 ± 38.4383 31.50 (0.5 - 88.5)	60.875 ± 40.0158 47.75 (5.0 - 109.5)	65.700 ± 14.0815 67.50 (47.0 - 82.0)	KW=0,890	p=0,641
Toplam REM (dk)	58.000 ± 19.7453 65.00 (26.0 - 77.5)	60.625 ± 42.1797 53.75 (15.5 - 153.0)	73.270 ± 13.4476 79.50 (52.6 - 92.0)	KW=5,009	p=0,082
Toplam Uyanıklık Süresi	48.100 ± 31.5682 38.00 (20.0 - 102.0)	26.188 ± 18.6355 18.75 (11.5 - 65.0)	-	U=9	p=0,127
N1 (%)	18.9200 ± 15.8473 13.00 (8.30 - 46.80)	16.2750 ± 6.0123 15.00 (9.60 - 27.90)	13.7300 ± 3.9531 15.70 (7.70 - 18.00)	KW=0,460	p=,795
N2 (%)	40.9000 ± 13.7969 46.80 (17.30 - 52.30)	43.6500 ± 9.9774 43.70 (29.00 - 59.00)	47.4000 ± 6.6168 47.05 (38.00 - 57.20)	KW=1,256	p=0,534
N3 (%)	11.9800 ± 9.7063 8.80 (0.10 - 22.00)	16.5625 ± 10.5993 12.50 (1.30 - 29.60)	18.4100 ± 4.5081 18.75 (11.80 - 25.00)	KW= 1,886	p=0,390
REM (%)	15.2200 ± 4.9942 17.60 (7.30 - 19.60)	16.5250 ± 10.6167 15.15 (4.10 - 37.80)	20.4400 ± 4.3704 20.70 (15.00 - 29.00)	KW=3,259	p=0,196

KW: Kruskal-Wallis test

U: Mann-Whitney Test

Sağlıklı kontrol grubu ile tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların TMU tedavisi öncesindeki uyku yapısının incelendiği mevcut verilerde, gruplar arasındaki toplam uyku süreleri, uyku latansı, WASO, REM latansı, uyku etkinliği değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile tedavi yanıtı olmayan ve tedavi yanıtı olan grupların N1 evre süresi, N2 evre süresi, N3 evre süresi, REM süresi değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile tedavi yanıt olmayan ve tedavi yanıtı olan grupların N1 % değerleri, N2 % değerleri, N3 % değerleri, REM % değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi K Kompleks parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 31’de sunulmuştur.

Tablo 31. Tedaviye yanıt veren, tedaviye yanıt vermeyen hastaların ve kontrol grubunun TMU öncesi K Kompleks parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tedaviye yanıt yok n=5	Tedaviye yanıt var n=8	Sağlıklı Kontrol Grubu n=10	Test istatistiği	p
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)			
İzole K Toplam	0.253133 $\pm$ 0.0758520 0.205788 (0.1899 - 0.3585)	0.229501 $\pm$ 0.1733179 0.192139 (0.0532 - 0.5290)	0.343927 $\pm$ 0.1681091 0.316361 (0.1554 - 0.6561)	KW=1,718	p=0,424
K-Burst Toplam	0.037071 $\pm$ 0.0544806 0.015190 (0.0000 - 0.1321)	0.036660 $\pm$ 0.0512843 0.014925 (0.0000 - 0.1463)	0.010318 $\pm$ 0.0118192 0.006466 (0.0000 - 0.0341)	KW=1,054	p=0,590
K-Sigma Toplam	0.202442 $\pm$ 0.0868255 0.151899 (0.1350 - 0.3383)	0.220130 $\pm$ 0.2044476 0.184197 (0.0238 - 0.6768)	0.191268 $\pm$ 0.0987320 0.200573 (0.0235 - 0.3068)	KW=0,107	p=0,948
K-VSW Toplam	0.007373 $\pm$ 0.0116798 0.000000 (0.0000 - 0.0267)	0.013844 $\pm$ 0.0135325 0.009230 (0.0000 - 0.0345)	0.009765 $\pm$ 0.0103565 0.006630 (0.0000 - 0.0284)	KW=0,913	p=0,633
K-VSW- Sigma Toplam	0.002139 $\pm$ 0.0047830 0.002139 $\pm$ 0.0047830	0.011295 $\pm$ 0.0232040 0.000000 (0.0000 - 0.0671)	0.007268 $\pm$ 0.0061878 0.006823 (0.0000 - 0.0178)	KW=2,298	p=0,317
K-Delta Toplam	0.207389 $\pm$ 0.1496617 0.178862 (0.0950 - 0.4652)	0.200661 $\pm$ 0.2094167 0.147687 (0.0000 - 0.6305)	0.057141 $\pm$ 0.0550993 0.037541 (0.0059 - 0.1656)	KW=6,176	p=0,046
K Fenomenleri Toplam	0.492814 $\pm$ 0.1438305 0.455285 (0.3730 - 0.7219)	0.511431 $\pm$ 0.3949782 0.474352 (0.0873 - 1.2744)	0.562547 $\pm$ 0.2180876 0.509417 (0.2500 - 0.8917)	KW=0,567	p=0,753
Total Desendan KC	0.468243 $\pm$ 0.1563939 0.485437 (0.2462 - 0.6154)	0.555711 $\pm$ 0.3693364 0.497619 (0.0444 - 1.2579)	0.548241 $\pm$ 0.3351121 0.431250 (0.1818 - 1.3559)	KW=0,116	p=0,944
Total Asendan KC	0.578077 $\pm$ 0.2892047 0.500000 (0.3000 - 1.0588)	0.553397 $\pm$ 0.5491955 0.387500 (0.0000 - 1.6232)	0.605377 $\pm$ 0.2900081 0.507445 (0.2192 - 1.1250)	KW=0,996	p=0,608
İlk Siklus Desendan KC	0.591018 $\pm$ 0.3997393 0.487805 (0.2857 - 1.2632)	0.830423 $\pm$ 0.6827136 0.547619 (0.0444 - 2.0000)	0.673236 $\pm$ 0.3575185	KW=0,562	p=0,755
Son Siklus Desendan KC	0.211389 $\pm$ 0.2915483 0.000000 (0.0000 - 0.5778)	0.199340 $\pm$ 0.4042531 0.000000 (0.0000 - 1.1714)	0.185574 $\pm$ 0.2380234 0.097561 (0.0000 - 0.7234)	KW=0,250	p=0,883
İlk Siklus Asendan KC	0.495783 $\pm$ 0.3050406 0.400000 (0.2778 - 1.0303)	0.358909 $\pm$ 0.4953080 0.137025 (0.0000 - 1.3333)	0.560526 $\pm$ 0.6193649 0.583333 (0.0000 - 2.0000)	KW=1,118	p=0,572
Son Siklus Asendan KC	0.175758 $\pm$ 0.2520804 0.000000 (0.0000 - 0.5455)	0.272878 $\pm$ 0.6217146 0.000000 (0.0000 - 1.7692)	0.316786 $\pm$ 0.3651719 0.200000 (0.0000 - 1.0000)	KW=1,212	p=0,545

KW: Kruskal-Wallis test

Sağlıklı kontrol grubu ile tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların TMU tedavisi öncesindeki K kompleks parametrelerinin incelendiği mevcut verilerde, kontrol grubu ile tedavi yanıtı olmayan ve tedavi yanıtı olan grupların İzole K toplam, K burst toplam, K sigma toplam, K WSV toplam, K WSW sigma toplam ve KC toplam değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedavi yanıtı olmayan, olan ve kontrol grupları arasında K delta toplam değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma test ile incelendiğinde;

Tedavi yanıtı olmayan, tedavi yanıtı olan arasında $p=0.254$,

tedavi yanıtı olmayan, kontrol grubu arasında $p=0.062$,

tedavi yanıtı olan, kontrol grubu arasında $p=1.000$ saptandı.

Sonuç olarak gruplar arasında fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile tedavi yanıtı olmayan ve tedavi yanıtı olan grupların total desendan KC, total asendan KC, ilk siklus desendan KC, son siklus desendan KC, ilk Siklus asendan KC, son siklus asendan KC değerleri arasında fark saptanmadı.

Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile uyku yapı elemanları değişimi arasındaki ilişki tablo 32’de sunulmuştur.

Tablo 32. Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile uyku yapı elemanları değişimi arasındaki ilişki

Ölçekler n=6	HAM-D		PUKİ		MOCA	
	r*	p	r*	p	r*	p
Toplam Uyku Süresi (dk)	-0.353	0.492	-0.152	0.774	0.441	0.381
Uyku Latansı (dk)	-0.412	0.417	0.152	0.774	0.000	1.000
WASO	0.794	0.059	0.516	0.295	-0.471	0.346
REM Latansı (dk)	0.403	0.428	-0.031	0.954	0.806	0.053
Uyku Etkinliği (%)	-0.794	0.059	-0.516	0.295	0.471	0.346
Uyanıklık Evresi (%)	0.794	0.059	0.516	0.295	-0.471	0.346
Toplam N1 Evre (dk)	-0.118	0.824	-0.395	0.439	-0.029	0.956
Toplam N2 Evre (dk)	-0.412	0.417	0.152	0.774	0.000	1.000

Tablo 32. (devam) Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile uyku yapı elemanları değişimi arasındaki ilişki

Ölçekler	HAM-D		PUKİ		MOCA	
n=6	r*	p	r*	p	r*	p
Toplam N3 Evre (dk)	-0.441	0.381	-0.334	0.518	0.677	0.140
Toplam REM (dk)	0.618	0.191	0.334	0.518	-0.206	0.695
Toplam uyanıklık süresi	0.794	0.059	0.516	0.295	-0.471	0.346
N1 (%)	-0.324	0.531	-0.516	0.295	-0.029	0.956
N2 (%)	0.049	0.908	-0.381	0.352	-0.602	0.115
N3 (%)	-0.441	0.381	-0.577	0.231	0.677	0.140
REM (%)	0.765	0.076	0.152	0.774	0.147	0.781

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç HAM-D ölçek puanları ile uyku yapı elemanlarındaki değişim arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç PUKİ puanları ile uyku yapı elemanlarındaki değişim arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç MOCA puanları ile uyku yapı elemanlarındaki değişim arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile K kompleks parametreleri değişimi arasındaki ilişki Tablo 33'de sunulmuştur.

Tablo 33. Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile K Kompleks parametreleri değişimi arasındaki ilişki

Ölçekler	HAM-D		PUKİ		MOCA	
n=6	r*	p	r*	p	r*	p
İzole K Toplam	0.059	0.912	-0.273	0.600	0.647	0.165
K-Burst Toplam	-0.261	0.617	0.359	0.484	-0.696	0.124
K-Sigma Toplam	-0.265	0.612	-0.334	0.518	-0.059	0.912
K-VSW Toplam	0.239	0.649	-0.216	0.682	0.940	0.005
K-VSW-Sigma Toplam	-0.348	0.499	-0.718	0.108	0.696	0.124
K-Delta Toplam	-0.294	0.571	-0.273	0.600	-0.441	0.381
K Fenomenleri Toplam	-0.029	0.956	-0.395	0.439	0.412	0.417

Tablo 33. (devam) Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç ölçek puanları ile K Kompleks parametreleri değişimi arasındaki ilişki

Ölçekler	HAM-D		PUKİ		MOCA	
n=6	r*	p	r*	p	r*	p
İlk Siklus Total KC	-0.088	0.868	-0.577	0.231	0.412	0.417
Son Siklus Total KC	-0.294	0.571	-0.698	0.123	0.265	0.612
Total Desendan KC	-0.441	0.381	-0.880	0.021	-0.177	0.738
Total Asendan KC	-0.147	0.781	-0.638	0.173	0.500	0.312
İlk Siklus Desendan KC	0.000	1.000	-0.577	0.231	0.441	0.381
Son Siklus Desendan KC	-0.125	0.813	-0.419	0.408	-0.063	0.906
İlk Siklus Asendan KC	-0.746	0.088	-0.585	0.222	-0.224	0.670
Son Siklus Asendan KC	-0.031	0.953	-0.548	0.260	0.188	0.722

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç HAM-D puanları ile K kompleks parametrelerindeki değişim arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç PUKİ puanları ile K kompleks parametrelerindeki değişim arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt veren hastalarda başlangıç MOCA puanları ile K-WSW değişim değerleri arasında ilişki saptandı. MoCA puanları arttıkça K-WSV'nin daha çok azaldığı saptandı ($r=0.940$, $p<0.05$).

Diğer K Kompleks parametreleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Depresyon ve uyku bozukluklarının birlikte görülmesinin, depresyonun seyrini olumsuz etkileyerek epizodların şiddetini, süresini ve nüks riskini artırdığı bilinmektedir ve depresif bireylerde uyku bozukluklarının patofizyolojisinin derinlemesine keşfedilerek etkin yönetiminin sağlanması, yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın nüks riskini azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (178). rTMU'nun beyin korteksinde çeşitli düzenleyici etkiler sağladığı bilinmekle birlikte, depresyon hastalarında uyku yapısı üzerindeki etkilerine dair literatürde sınırlı ancak giderek artan bir bilgi birikimi bulunmaktadır. Mevcut çalışma, TDD hastalarında rTMU tedavisinin uykunun makro ve mikro yapısı üzerindeki etkilerini incelemeyi ve bu değişikliklerin tedavi yanıtını öngörmede bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Özellikle uyku mikroyapısının önemli bir grafoelemanı olan K komplekslerinin, rTMU'nun depresyonda hedeflenen etkisi olan kortikal eksitabilitede artış ve regülasyon etkisiyle korelasyonunun araştırılması hedeflenmiştir. Literatürde K kompleks fenomenlerinin detaylı şekilde araştırılmamış olduğu göz önüne alındığında, bu yapıların fizyolojik uyku mekanizmalarındaki ve uyku bozukluklarının etiyolojisindeki rolünün aydınlatılması ve klinik sonuçlarla nörofizyolojik değişiklikler arasında olası ilişkileri keşfetmek amaçlanmıştır.

5.1. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLERİ

Oldukça yaygın görülen bir hastalık olan MDB'nin epidemiyolojisi ile ilgili literatür bulguları incelendiğinde, depresyonun en sık 40-50 yaş arasında görüldüğüne ve kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıktığına dair fikir birliği bulunduğu görülmektedir (1, 12). Mevcut çalışmada, MDB hastalarının yaş ortalamasının literatür bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Kadınlarda depresyon oranlarının, özellikle çalışma hayatında olmama, kadına verilen toplumsal roller, düşük-orta gelir düzeyi gibi sosyal nedenlerle, erkeklerden daha yüksek olduğu bilinmektedir (20, 179). Mevcut çalışmaya dahil edilen MDB olguları incelendiğinde, kadın olguların erkek olgulardan sayıca daha fazla olduğu ve olguların genellikle çalışma hayatında

yer almadığı görülmektedir. Bu bulgu, depresyonun sıklığının ve yaygınlığının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda olduğu literatür bulguları ile uyumludur.

Literatürde, depresyonun genellikle bekâr veya dul, işsiz ve düşük eğitim seviyesine sahip bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (54). Çalışmadan elde edilen verilere bakıldığında, kontrol grubu ile hasta popülasyonu arasında öğrenim durumu, medeni durum, birlikte yaşadıkları kişiler ve yerleşim birimleri gibi diğer parametrelerde de anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum örneklem seçiminin homojenliğini artırmaya yönelik kriterlerden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte depresyona yatkınlık oluşturan nedenler arasında sosyodemografik faktörlerin tek başına belirleyici olmadığı ve biyolojik, genetik, çevresel faktörler arasında şiddetli bir ilişki olduğu bilinmektedir (1). Ayrıca, sosyodemografik özelliklerdeki bu benzerlik, çalışmada değerlendirilen diğer değişkenlerin etkisini daha net bir şekilde inceleme olanağı sağlamış olabilir.

5.2. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN BİLİŞSEL ÖZELLİKLERİ

Depresyon hastalarının büyük bir kısmında görülen kognitif fonksiyonlarla ilgili kısıtlılık literatürde sıklıkla bahsi geçen bir bulgudur (180, 181). Bilişsel semptomlar hastalar tarafından hem ataklar sırasında hem de kalıcı semptomlar olarak sıkça bildirilmektedir (182).

Blair ve arkadaşlarının 2006 yılında depresif belirtileri olan fakat nörodejeneratif hastalık ölçütlerini karşılamayan hastalarla yaptığı bir çalışmada, depresif belirtilere sahip olguların büyük bir kısmında, MoCA ölçeği için önerilen kesme puanının altında skorların olduğu fakat depresif bireylerin Alzheimer hastalığı ve frontotemporal demans hastalarına kıyasla daha yüksek puan aldıkları bununla birlikte dikkat, hafıza, yürütücü işlevlerde daha düşük nöropsikolojik performans sergilediğini bildirilmiştir (183).

Mevcut çalışmada, MDB ve sağlıklı kontrol grubunda bilişsel fonksiyonlar MoCA ölçeği ile değerlendirilmiş olup, puanlar incelendiğinde gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Çalışmaya katılan MDB grubunun MoCa puanlarının, sağlıklı kontrol grubu MoCA puanlarından belirgin bir şekilde düşük çıktığı görülmüş olup bu sonuç MDB’de bilişsel performansı inceleyen diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

5.3. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU KALİTESİ

Uykunun düzenlenmesinin, depresyonun fizyopatolojisine dahil olan mekanizmalarla yakından ilişkili olduğu bilinmekte ve uyku bozukluklarının, depresyonun hem bir belirtisi hem de nedeni olabileceği öne sürülmektedir (146). Bununla birlikte depresyon hastalarının büyük bir kısmında (%90) uyku kalitesinin düştüğü gözlenmiştir (184). Mevcut çalışmada uyku kalitesi, uyku bozukluğunun varlığını ve varsa şiddetini objektif, güvenilir ve geçerli bir şekilde değerlendirebilen bir ölçüm yöntemi olan PUKİ ile değerlendirilmiş olup (171) sonuçlar hasta ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak kıyaslandığında, MoCA puanlarına benzer şekilde MDB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p<0.05$) hastaların PUKİ puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

5.4. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU YAPISI

Uyku ile ilgili değişiklikler, MDB hastalarında en belirgin semptomlardan biri olup uykudaki bazı klinik ve nörofizyolojik düzelmeler, remisyonun objektif bir göstergesi olarak önerilmektedir. Uykuya dalmakta güçlük, gece uyku bölünmeleri ve kısalmış uyku süresi, MDB hastalarının en yaygın olarak bildirdiği öznel şikayetlerdendir. Bu şikayetlerin yanı sıra uykunun mikro ve makro yapısında olan değişikliklerin, MDB hastalarının EEG kayıtlarında karakteristik olduğu düşünülmektedir (161). Toplam uyku süresinde azalma, uyku latansında uzama, REM yoğunluğunda artış, ilk REM uyku döneminde uzama, REM latansında kısalma, yavaş dalga uykusunda azalma gibi parametre değişikliklerinin MDB’deki öznel uyku

şikayetlerinin başlıca nörofizyolojik karşılıkları olduğuna dair genel anlamda fikir birliğine varılmıştır (185, 186).

Literatürde MDB’de yavaş dalga uykusu ve toplam uyku süresinde azalma ile ilgili bulguların aksine, mevcut çalışmamızda MDB hastaları ve kontrol grubu arasında toplam uyku süresi ve yavaş dalga uykusunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki parametre irdelendiğinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MDB grubunda daha düşük değerler olduğu görülmüş olup örneklem grubunun küçük olması nedeniyle literatür bulguları ile uyumsuz bulguların ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Literatürde depresyon hastalarında uyku etkinliğinin sağlıklı bireylerden anlamlı derecede düşük olduğu çalışmalar mevcut olup (184) mevcut çalışmamızda her iki grubun uyku etkinliği karşılaştırıldığında, MDB (%90.6) ve sağlıklı kontrol grubu (%92.0) arasında belirgin fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Gruplar arasında belirgin bir fark saptanmaması; uyku etkinliğinin genelde %85’in altına düşmesinin klinik olarak anlamlı kabul edilmesi, yani her iki grupta da uyku etkinliğinin genel anlamda yüksek olması, örneklem büyüklüğünün küçük olması, hastaların ilaç tedavilerine devam etmekte olması ile ilişkilendirilebilir. Depresif bireylerde uyku etkinliğinin genel popülasyondan daha düşük olduğu düşünülmele beraber, bazı bireylerde normal sınırlarda kalabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (153). Bununla birlikte uyku etkinliği, sadece toplam uyku süresine odaklanmış olup gece boyunca meydana gelen uyanmaların etkisini tam olarak yansıtmamakta olabilir. Depresif bireylerde sık sık uyanma yaygın olmasına rağmen, toplam uyku süresinin yeterli görünmesi uyku etkinliğini maskeleyebilir.

Literatürde depresyon hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek gece uyanma sıklığına sahip olduğu çalışmalar bulunmaktadır (187). Mevcut çalışmamızda hasta grubunun WASO süresinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasında örneklem küçük olmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Pillai ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir metanaliz çalışmasında MDB’de REM latansında kısalma, REM süresi ve yoğunluğunda artış ile ilgili bulgular raporlanmıştır (188). Mevcut çalışmamızda, REM yüzdesi ile ilgili sağlıklı bireyler ve MDB hastaları arasında yapılan istatistiksel analizde herhangi bir anlamlı sonuç çıkmamış olup sonuçlar irdelendiğinde, sağlıklı bireylerde REM yüzdeleri daha dengeli ve belirli bir aralıkta yoğunlaşmışken, depresyon hastalarında REM yüzdeleri daha geniş bir dağılım gösterdiği ve uç değerlerin bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca literatür bulgularının aksine sağlıklı kontrol grubunda REM latansının depresyon grubuna kıyasla daha kısa olduğu ve REM süresinin kontrol grubunda daha uzun olduğu gözlemlenmiş olup bu, depresyon hastalarında uyku mimarisinin daha değişken olabileceğine işaret etmekte olabilir. REM yüzdesinin ve REM latansının literatürde sıklıkla bildirilen bulgularından kısmen farklı bir dağılım göstermesi, REM uykusundaki değişikliklerin MDB tanılı bireylerin yaklaşık %50 ile %70’inde görülmesi (185) ve çalışmaya dahil edilen MDB hastalarının, klinik anlamda olumsuz etkilenmemeleri için mevcut ilaç tedavisine devam etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle SSGI, SNGI, TCA ve bir tetrasiklik yapıda olan mianserin gibi antidepresan ilaçların REM uykusunu baskıladığı ve REM latansını arttırdığı, toplam REM uyku miktarını ve REM yoğunluğunu azalttığı bilinmektedir (189). Bu bilgiler, REM uykusunun üretiminin, serotonerjik tonusun azalmasına bağlı olması mekanizmasını destekler niteliktedir (190). Literatüre bakıldığında, REM latansının mevcut depresif bozukluk ile ilişkili olmadığını destekler nitelikte çalışma olduğu da görülmüştür (191).

Literatürde depresyon hastalarında genellikle uzamış uyku latansı görüldüğü bildirilmesine rağmen bu çalışmada beklenen fark gözlenmemiştir. Bu durum, depresyon grubundaki hastaların antidepresan ve uyku düzenleyici ilaçlar kullanmasının, özellikle sedatif etkili antidepresanlar ve uyku ilaçlarının, uykuya dalma süresini kısaltabilmesi ve bu durumun hasta grubunun uyku latansını kontrol grubuna benzer hale getirmiş olabileceği ile ilişkilendirilebilir (146). Polisomnografi veya subjektif değerlendirmeler sırasında hastalar ilaçlarını düzenli olarak kullanırken, kontrol grubu için bu tür standartlaştırılmış bir hazırlık yapılmaması da uyku latansını etkileyen çevresel veya laboratuvar koşulları olarak düşünülebilir.

5.5. TMU TEDAVİSİ VE ÖLÇEK PUANLARI

Sol DLPFC'ye uygulandığında güçlü antidepresan etkiler gösteren rTMU'nun etkinliği, bugüne kadar birçok randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada tekrar edilmiş ve meta-analizlerle desteklenmiştir (192-194).

Tarhan ve arkadaşlarının 2012 yılında, 419 TDD olgu ile yaptığı, HAM-D ölçeği ile tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir rTMU çalışmasında tedaviye cevap oranının %64, remisyon oranının %33,4 bulunduğu ve tedavi süresince HAM-D ölçek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (195).

Koerselman ve arkadaşlarının 2004 yılında rTMU'nun depresyon üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak için yaptığı bir çalışmada, hastalar 2 hafta süre ile rTMU tedavisi almış ve tedavi öncesinden başlayarak 14 hafta boyunca haftalık olarak takip edilmiştir. Tedavinin ilk ve 2. haftasında etkinliğin hafif düzeyde başlasa da artarak seyrettiği ve tedavi bitiminden sonra haftalar içerisinde belirgin ve sürekli bir azalmanın devam ettiği yönünde bulgular ileri sürülmüştür (196).

Chen ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı benzer bir çalışmada da toplamda 10 seans olarak uygulanan rTMU süresince HAM-D puanları 5. ve 10. seanslarda karşılaştırılmış ilk 5 seans, depresyon semptomlarını hızlı bir şekilde hafifletirken, sonraki 5 seansta iyileşmenin derinleştiği gösterilmiştir (197).

TMU tedavisine yanıtın tedavi öncesinde, 10. seansta ve tedavi bitiminde HAM-D ölçeği, tedavinin başlangıcında ve bitişinde PHQ-9 ölçeği ile değerlendirildiği mevcut çalışmamızda, tedaviye yanıt kriteri kılavuzlarda belirtildiği üzere (63) ölçek puanlarında minimum %50 düşüş olarak kabul edilmiştir. Mevcut çalışmamızda, olgular değerlendirildiğinde 8 hasta (%61,54) olgunun tedaviye yanıt verdiği, hastaların 5'inin (%38,46) ise tedaviye cevap vermediği görülmüş olup yanıt oranının çalışmalar arasında farklı olmasının nedenleri arasında, farmakoterapi ve rTMU'nun birleştirilmesinin bu yanıtı artırmakta olabileceği, TMU'nun bir çok farklı protokolünün bulunması olabilir. HAM-D puanlarının analizleri istatistiksel olarak incelendiğinde; TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki

HAM-D puanları arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). Seanslar arasındaki puanlar irdelendiğinde, TMU öncesi ve 10. seans sonrası depresyon belirtilerinde erken dönemde bir iyileşme olduğu, 10. seans ve 20. seans arasındaki dönemde semptomların daha da azaldığı, TMU öncesi ve 20. seans sonrası karşılaştırıldığında ise depresyon belirtilerinde dramatik bir iyileşme olduğu ve yalnızca tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$) görülmüştür. TMU öncesinde ve TMU'nun 20. seansı sonrasında PHQ-9 puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması ($p<0.01$), tedaviye yanıtın hem öz bildirim ölçeği ile (PHQ-9) hem de görüşmeci tarafından doldurulan ölçek (HAM-D) ile değerlendirilmiş olması ve iki ölçeğin belirti şiddeti ve yanıt açısından korele olması, ölçüt geçerliliği sağlaması açısından önemli olup mevcut çalışmamızdaki sonuçlar, rTMU'nun kümülatif etkisini destekler nitelikte olan literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur.

21 hasta ile 6 haftalık bir tedavi sürecinde, rTMU sonrası uyku kalitesindeki iyileşmelerin ve depresif semptomların ilişkisini inceleyen bir çalışmada, rTMU'nun depresyonu iyileşmeyen katılımcılarda bile uyku kalitesini anlamlı şekilde iyileştirmesi ile yalnızca ruh hali değil, uyku kalitesi üzerinde de bağımsız ve olumlu etkileri olduğu görüşü öne sürülmüş, olgularda PUKİ puanlarında anlamlı düşüşlerin olduğu istatistiksel verilerle raporlanmıştır (157).

Rosenquist ve arkadaşlarının 2013 yılında, rTMU'nun 6 haftalık tedavi süresi boyunca depresyon ve uyku etkilerini incelediği ve 301 ilaçsız hasta ile yaptığı bir çalışmada, uyku ile ilgili skorlarda 2. haftada başlangıç skoruna göre değişimin, 4. ve 6. haftalarda belirgin bir şekilde değişmediği, sonuçlar detaylandırıldığında tedaviye yanıt veren hastalarda uyku faktörlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu ve rTMU'nun uyku üzerinde doğrudan bir etkisi olmamakla birlikte, depresyon semptomlarını hafifleterek uyku sorunlarını iyileştirebileceği şeklinde çalışma bulguları raporlanmıştır (158).

Mevcut çalışmada PUKİ puanları incelendiğinde, rTMU tedavisi ile başlangıça göre 10. ve 20. seans sonrası PUKİ puanlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma trendi olduğu görülmüştür. Ancak 10. seans ile 20. seans arasında dikkate

alınabilir bir fark bulunmamaktadır, bu da uyku ile ilgili değişikliklerin 10. seanstan sonra daha stabilize seyrettiğini göstermektedir. Uykunun özellikle ilk 2. haftada belirgin değişmesi ve sonrasında daha durağan seyri homeostatik denge nedeniyle stabilize olması, depresyonun genel iyileşme eğrisine kısmen uyum sağlaması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmada literatür bulguları ile paralel etki büyüklüğünün gözlenememesi, örneklem büyüklüğünün küçük olması, birçok TMU protokolünün olması, PUKİ'nin self-report bir ölçek olması, TMU'nun uyku üzerinde doğrudan değil, depresyon iyileşmesine bağlı dolaylı etkiler göstermesiyle ilişkilendirilebilir.

5.6. TMU TEDAVİSİ VE BİLİŞSEL ÖZELLİKLER

rTMU'nun uygulandığı DLPFC'nin, dikkat, duygu düzenleme ve yürütücü işlevler gibi çeşitli bilişsel süreçlerin temelinde yattığı düşünülmektedir (198).

rTMU'nun bilişsel etkilerinin araştırıldığı, 22'si depresyonla ilgili olmak üzere, Parkinson hastalığı, şizofreni ve diğer durumları kapsayan toplamda 30 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde sol DLPFC'ye, 10-15 ardışık seans uygulanan rTMU'nun anlamlı şekilde bilişsel iyileşmeler sağladığı raporlanmıştır (199).

rTMU'nun özellikle dikkat, hafıza ve dil ile ilgili bilişsel süreçlere olan etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da bahsedilen kognitif süreçlerle ilgili anlamlı değişiklikler raporlanmıştır. Bu etkinin depresyon ve bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiş DLPFC'ye, rTMU'nun destekleyici bir etkisi olabileceği, hedeflenen beyin bölgelerinde nöral plastisitenin ve sinaptik bağlantıları güçlenebileceği, depresif semptomların azalmasına bağlı dolaylı etkiler ve nöral ağlar üzerindeki uzak etkiler gibi mekanizmalarla açıklanabileceğini öne sürülmektedir (200).

Mevcut çalışmamızda TMU tedavisi öncesi ve sonrası MoCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olup ($p<0.01$) bu sonuç, TMU tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etki olduğu yönünde mevcut literatür bulguları ile uyumludur.

5.7. TMU TEDAVİSİ VE UYKU YAPISI

Saeki ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada, sol DLPFC'ye 10 seans uygulanan yüksek frekanslı rTMU'nun, ilk beş seansı sonrasında delta bant gücünde anlamlı bir artış gözlemlendiği, ikinci yarıda delta bant gücünde herhangi bir anlamlı değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Bu değişikliklerin, rTMU tarafından indüklenen lokal olarak artmış sinaptik plastisiteyi yansıttığı ve bu artışın SWA'ya özgü homeostatik bir düzenleme mekanizması nedeniyle ikinci yarıda gözlenmediği öne sürülmüş, bununla birlikte çalışmada SWA gücü ile paralel olarak 2. ve 3. uyku evrelerin yüzdesinin ilk beş seansta anlamlı derecede artarak uyku derinliğini arttırdığını ancak bu etkilerin ikinci beş seans sırasında kaybolduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte REM parametrelerinde ve diğer uyku değişkenlerinde rTMU tedavisi ile anlamlı bir değişiklik bulunamadığı raporlanmıştır (162).

Pellicriani ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada da kısmen benzer şekilde 10 seans rTMU'dan sonra değerlendirilen uyku yapısında, özellikle NREM'deki SWA'da herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Literatürdeki çalışma bulguları, rTMU'nun uyku üzerindeki etkilerinin karmaşık ve dolaylı olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmamızda, TMU uygulaması sonrası özellikle 10. seansta N3 yüzdesinde ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmasa da bir artış trendi gözlemlenmiş olup 10-20. seanslar arasında bu trendin sürdürülemediği görülmektedir. Bu durum, TMU'nun uyku derinliği üzerindeki etkisinin araştırıldığı literatürde yer alan görüşlerle kısmen uyumludur (161). Bununla birlikte TMU'nun beyinde subkortikal yapıları uyarmaması nedeniyle, suprakiazmatik nükleusun regüle ettiği sirkadiyen ritmin, tedavi ile etkilemeyeceğine ve sol DLPFC'nin indüklenmesiyle meydana hipermetabolizmanın, uyku tetikleyici etkisini azalttığına dair görüşler de bildirilmiştir (85, 163).

Literatürde, TMU'nun depresyon hastalarında REM uyku latansını uzatabileceğine dair bulgular mevcut olup Cohrs ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada, TMU'nun REM latansını uzattığı ve nonREM-REM döngü süresini uzattığını gösterilmiştir (159). Buna karşın, çalışmamızda TMU'nun REM uyku latansında anlamlı bir uzamaya yol açmadığı bulunmuştur. Bu farklılığın birkaç olası

nedeni üzerinde durulabilir. Öncelikle, çalışmamızdaki hastaların TMU tedavisi sırasında eş zamanlı olarak antidepresan ilaç kullanmaya devam etmesi, TMU'nun REM uykusu üzerindeki etkisini maskeleymiş olabileceği veya bu iki tedavi yönteminin REM latansını etkileyen mekanizmalarının birbiriyle etkileşimde bulunarak nötr bir sonuç ortaya çıkardığı düşünülebilir. Ayrıca, hasta popülasyonundaki farklılıklar da sonuçlar üzerindeki etkileri açıklayabilir. Bir diğer olası faktör ise TMU protokol değişiklikleri olarak düşünülmektedir.

Graf ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada da rTMU'nun N1 uykusunda küçük bir azalmaya ve ilk NREM evre 4 uykusunda küçük bir artışa neden olduğu, fakat diğer uyku parametrelerinde bir değişikliğe neden olmadığı, sonuç olarak rTMS'nin uykunun derin evrelerini kısmen artırabileceği fakat genel uyku düzenine anlamlı bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür (165). Mevcut çalışmamızda TMU'nun 10. ve 20. seansları arasında N1 (%) ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş olup, N1 (%) ve süreleri 20. seansta 10. seansa göre daha düşüktür ($p<0.05$). Veriler irdelendiğinde N1 (%) ve süresinde TMU öncesi ile 10. seans arasında artış trendi olduğu, 10. seans ile 20. seans arasındaysa başlangıç değerlerine yakın sayısal değerler olacak şekilde düşüşün olduğu görüldüğü saptanmıştır. Başlangıçta 1. evre süresinin artması, rTMU gibi müdahalelerin sol DLPFK veya bağlantılı diğer bölgelerde uyarılmayı arttırma etkisinin beynin tedaviye nörofizyolojik bir cevap olarak uykuya geçişi düzenlemeye çalışması ile ilişkilendirilebilir. Tedaviye devam edildiği süreçte görülen düşme yanıtı ise, beynin bu uyarılmaya uyum sağlaması ile uyku düzeninin optimize edildiğini göstermekte olabilir.

Pellicriari ve arkadaşlarının 2013 yılında depresyon hastalarında rTMU tedavisinin uyku yapısı üzerindeki etkilerini incelemiş olduğu bir çalışmada, uyku yapısına yönelik değişkenlerde, temel ve tedavi sonrası geceler arasında anlamlı farklar olmadığı gösterilmiş, bunun yanında REM uykusunda gözlemlenen alfa aktivitesindeki azalmanın, daha büyük klinik iyileşmelerle ilişkilendirildiği anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup (161) mevcut çalışmamızda da rTMU'nun uyku yapısı üzerinde belirgin değişiklik yaratmaması, çok daha ince nörofizyolojik etkilerin,

uykunun mikroyapı elemanlarının daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmamızda elde edilen klinik iyileşmeye rağmen, tedavi sonrasında uyku yapısında anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Bu sonuç bazı literatür bulgularına kıyasla beklenenden farklıdır. Örneklem grubunun küçük olmasının hastaların çalışma esnasında farmakolojik tedavilerine devam edilmesinin beklenen bu değişiklikleri ketleyebileceği ihtimali dışında, önceki bazı çalışmalar, uyku ölçümlerinin farmakolojik (201) ve non-farmakolojik tedaviler (202) sonrasında stabil kaldığını göstermektedir.

5.8. OLGULARIN VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KOMPLEKS PARAMETRELERİ

Literatür gözden geçirildiğinde Le Bon ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, bir gece uykusu boyunca uyku siklusu sayıları ve ortalama siklus sürelerini farklı perspektiflerden incelediği görülmüştür. Bahsi geçen bu çalışmada MDB’de uyku yapısı parametreleri ile depresif semtomların şiddeti ve uyku yakınmaları ile ilişkinin incelendiği, depresyon tanısı ve şiddetinin uyku siklusları ve REM latansı gibi parametrelerle ilişki göstermediğine dair bulgular elde edildiği görülmüştür. Bununla birlikte REM latansı ile siklus sayısı arasında ters ilişkinin gözlemlendiği, yani kısa REM latansının, daha yüksek uyku siklus sayısı ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (191). Mevcut çalışmamızda genel literatür bulgularının aksine MDB hasta grubunda REM latansının sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptanmıştır ve REM latansındaki bu gecikme, çalışmada hasta grubunun kullandığı (SSGI, SNGI vb.) ve REM supresyonu yaptığı bilinen ilaçlarla ilişkilendirilmiştir (189). Bununla birlikte çalışmamızda MDB ve kontrol grubu arasındaki uyku siklus sayısındaki kıyaslamada, depresyon hastalarında siklus sayılarının daha az olduğu görülmüş olup, hasta grubunda ikincil sebeplerden kaynaklı olsa da REM latansının daha uzun olması ile uyku siklus sayıları arasındaki ters ilişkinin saptandığı görülmektedir. Ayrıca normal şartlarda sağlıklı insanlarda NREM-REM uyku döngüsünün gece boyunca yaklaşık 3-6 kez tekrar ettiği (106, 107), REM ve NREM arasındaki düzenli geçişlerin, enerji

yönetimini sağlama, sinaptogenezis, hafıza konsolidasyonu, emosyonel regülasyon gibi işlevlerin organizasyonunu sağladığı (203) bilinmekte olup siklusların düzensizleşmesi ve kısalması ile depresyondaki vücudun fiziksel, bilişsel ve emosyonel homeostazındaki bozulma paralelliği de dikkat çekmektedir.

K kompleksler, özellikle N2 uykusunda nörofizyolojik ve bilişsel fonksiyonlarda görev alan çok yönlü bir grafoelemandır. K kompleksinin duyusal uyaranlara yanıt verme işlevinin yanında, uyku yoksunluğundan sonra artış gösteren, uyku derinliğini ve homeostatik yükü ifade eden yavaş dalga aktivitesi gibi davrandığı bilinmektedir (138). K komplekslerinin gelen uyarıları filtreleyerek uyanmama kararı vermesi sonucu, uyku derinliğini koruma açısından yavaş dalga aktivitesi üretmesi Halász'ın 2005 yılında bir çalışmasında "uyanmak ya da uyanmamak" şeklinde ifade ettiği ikilemle açıklanmıştır. K Kompleksleri bir nevi çevreyi izleme ve beklenmedik olaylara tepki veren “nöbetçi” işlevi üstlenmiştir ve böylece uyuyan kişi dışarda olup bitenlerle küçük de olsa temas halindedir (138, 204).

Depresyonda N3 uyku miktarının azaldığı lehine sonuçlanan çalışmalar (154, 155) ve K komplekslerinin yavaş dalga aktivitesi öncüsü olarak kabul edilmesi (205) göz önüne alındığında, depresif olgularla yapılan çalışmalarda yavaş dalga aktivitesi ile birlikte entegre biçimde K komplekslerinin de azalmış olabileceği hipotezimiz mevcut çalışmamızda araştırılmıştır. Geçmiş literatür bilgileri ve hipotezimiz doğrultusunda MDB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla K komplekslerde azalma beklenmesine rağmen, gruplar arasındaki kıyaslamada K-delta indeksinde MDB lehine yükseklik görülmüş olup, tanımlanmış diğer K fenomenlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Depresyonda HPA aksındaki aşırı aktivasyon sebebiyle artmış uyarılmışlık ve stres cevabı olduğu (206) bulgusu ile yola çıkıldığında, hipoteziminin aksine sonuçlanan bu veriler, depresyonda hastalığın doğası gereği duyarlılık artışından kaynaklanmış olup bir hiperarousaliteyi temsil etmiş olabileceği, beynin içsel ve dışsal uyaranlara karşı daha duyarlı hale gelip işleme için daha fazla çaba sarfetmiş olabileceği, yanıt olarak uyarılma aynı zamanda da uykuyu koruma durumlarına aracılık etmesi ile ilişkilendirilebilir. Bu durum, depresyonda KC'lerin uyku koruyucu etkisinden çok uyarılma durumunda artan bir fenomen olup olmadığı yönünde farklı bakış açısı sunabilir. Literatürde mevcut bazı verilerde, uyku

yoksunluğunu takiben homeostatik yük nedeniyle K komplekslerinin sayısında artış görüldüğü bildirilmiştir (207). MDB’de K-delta fenomenlerinde artış saptanması, uyku bozukluklarına ikincil, depresyonda suprese edilmiş derin uykunun telafi edilmeye çalışıldığını ve artmış homeostatik çabanın bir sonucu olarak uykuyu koruyucu kompensatuar bir işlevi işaret etmekte olabilir.

Borbély’nin 1982 yılında iki süreç modelinde bahsettiği S süreci, uyku uyanıklık sikluslarının homeostatik yük ile ilgili olduğunu vurgulamaktadır. Uyanıklıkta birikim gösteren uyku basıncının, uyku ile azalması ve uyanık kalınan süreç boyunca uyku basıncının birikmesi şeklinde ifade edilmektedir. Literatür bulgularına bakıldığında, KC dansitesinin uyku başlangıcından bitişine doğru ilerleyen döngülerde azaldığı görülmüş olup KC’nin Borbély’nin S süreci ile korele seyrettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte K komplekslerinin asendan eğimde, desendan eğime göre daha fazla gözlendiği bildirilmiş bu durum KC’nin uyku koruma fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (138, 208). Mevcut çalışmamızdaki verilere bakıldığında, hastaların son siklustaki K-delta indeksinin ve ilk siklus asendan eğim K-delta indeksinin kontrol grubuna kıyasla yüksek çıktığı görülmüş olup bu durum homeostatik uyku yükünün, depresyon hasta grubundaki nörofizyolojik uyku bozuklukları nedeniyle azaltılamamasından kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında, örneklem grubun küçük olması, hastaların mevcut ilaç tedavisine devam etmekte olması ve depresyon alt tiplerinin bu çalışmada ayrıştırılmamış olması, bilgilerin genel geçerliliğini kısıtlamakta olup beklenenin aksine farklı bulgulara ulaşılmasına neden olmuş olabilir. Çalışmada depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında total asendan ve desendan siklulardaki karşılaştırmada, MDB’de total desendan ve asendan K-delta değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek çıktığı görüldü. Bu bulgu, MDB’de uyku döngüsü ile ilgili nörofizyolojik yapıdaki bozukluklara işaret etmekte olabilir. Sonuç olarak tüm bu verilere bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda, MDB grubuna göre K komplekslerinin görece daha çok olması beklenirken, çalışmada bu beklenti karşılanmamıştır. Bu durum, MDB hastalarının kullandıkları ilaçlarla bir taraftan baskılanan fakat bir taraftan da artmış kolinerjik aktivitenin karşılığında öne çıkmaya çalışan REM uykusunun döngüsel yapılanmayı bozmuş olabileceği ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün küçük olması ve testin yapıldığı

uyku ortamındaki farklılıkların uyku dinamiklerini etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Gelecekte, bu sınırlamaların giderildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.9. TMU TEDAVİSİ VE K KOMPLEKS PARAMETRELERİ

Depresyonda TMU tedavisinin EEG’de lokal şekilde delta aktivitesinde artışa neden olduğuna dair çalışma bildirimleri üzerine (162), TMU tedavisinin uyku onarıcı etkisinin olabileceği ve uyku mimarisinde olumlu yönde değişiklikler yapabileceğine dair beklentiler oluşmuştur. 2012 yılında yapılan bir çalışmada rTMU’nun SWA gücünde ilk beş seansta anlamlı derecede artışa neden olup uyku derinliğinin arttırdığı ancak bu etkilerin ikinci beş seans sırasında korunamadığının bilinmesi (162) bulgusuna dayanarak rTMU’nun yavaş dalga aktivitesi öncüsü olarak kabul edilen (205) K kompleksleri üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını incelemek açısından, MDB grubunda belirli seanslarda KC parametreleri incelenmiştir. İncelenen verilerde her ne kadar anlamlı fark saptanmasa da, TMU öncesi, 10. seans ve 20. seans TMU tedavisi ile giderek KC-Delta sayısında artış görülmesi, TMU’nun K kompleks oluşumunu destekleyici etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte beklenen istatistiksel olarak anlamlı farkın görülmemesinin nedenleri arasında, örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması, katılımcılar arasında depresyon alt tipi, ilaç kullanımı gibi faktörlerin standardize edilememiş olması, özellikle de ilaç tedavisine devam edilmesi ile farmakolojik etkilerin TMU’nun nörofizyolojik etkilerini maskeleyiş olabileceği olabilir. Literatürde rTMU sonrasında ruh halindeki iyileşmenin, klinik değişikliklerin ve uyku yapısının değerlendirildiği birçok çalışma olmasıyla birlikte, şimdiye kadar uykunun mikroelemanlarının değerlendirildiği nispeten az sayıda çalışma olduğu bilinmektedir. Bu durum optimize edilmiş protokollerle gelecekte mikroyapıya ait çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

5.10. TMU TEDAVİSİNE YANITTA YAŞ VE CİNSİYET

Brakemeier ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada, TMU tedavisinde yanıt verenlerle vermeyenler arasında cinsiyet ve yaş açısından herhangi

bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (209). Huang ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda, erkeklere ve premenopozal kadınlara göre rTMU tedavi yanıtının daha düşük olduğuna dair bulgular bildirilmiştir (210). Rostami ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasında da rTMU'ya yanıt verenler ve vermeyenler arasında cinsiyet açısından fark bulunmamasıyla birlikte hormonal değişiklikler devreye girdiğinde ilişkilerin karmaşıklaştığını öne sürülmüştür, bunun yanında daha genç yaş grubundaki hastaların, rTMU tedavisine daha fazla yanıt verdiği bildirilmiştir (211). Collins ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada da erkeklerde ve daha genç yaşta rTMU'nun uyku bozuklukları üzerindeki etkisinin daha etkili olduğuna dair çalışma verileri sunulmuştur (157).

Mevcut çalışmamızda TMU tedavisine yanıt verenler ve vermeyenler arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgu örneklem büyüklüğünün yaş ve cinsiyet arasındaki farklılıkları tespit etmede yetersiz kalması, yaş dağılımının geniş bir aralıkta olmaması ve cinsiyet dağılımının homojen olmaması ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanında hastaların başlangıç depresyon şiddetlerinin ve sürelerinin, tedaviye yanıt açısından yaş ve cinsiyet karşılaştırma sonuçlarını ketleyebileceği düşünülmüştür. Ayrıca literatürde yaş ve cinsiyet konusunda farklı görüşler bildirildiği görülmüş olup bazı çalışma verilerinde de mevcut çalışmamızla benzer verilerin raporlandığı görülmektedir.

5.11. BAŞLANGIÇ UYKU YAPISI, K KOMPLEKS PARAMETRELERİ VE TMU TEDAVİSİNE YANIT

Farmakolojik tedavilerde tedaviye yanıtın, uyku bozukluklarının mevcudiyeti ile olumsuz yönde etkilendiğine ve özellikle kadınlarda nüks riskini arttırdığına dair çalışma verileri mevcuttur (212, 213). Dew ve arkadaşlarının 1997 yılında psikoterapi ve farmakolojik tedavilerin depresif yaşlı bireylerde yanıt seyrini araştırdıkları bir çalışmada, depresif belirtiler HAM-D ölçeği ile takip edilirken PSG ile uyku parametreleri incelenmiştir. Bu çalışmada, uyku mimarisindeki ölçütlerin tedavi yanıtını etkilediği, daha uzun uyku latansı ve bozuk REM uyku parametrelerine sahip hastaların tedaviye yanıtlarının daha yavaş ve daha az stabil seyrettiği, bununla birlikte

daha uzun süreli ve daha şiddetli depresyon dönemlerinin tedavi yanıtlarını ketlediğine veya geciktirdiğine dair bulgular raporlanmıştır (214).

Brakemeier ve arkadaşlarının 2007 yılında TMU tedavisine terapötik yanıtı tahmin etmek için yaptığı bir çalışmada, hastaların mevcut uyku bozuklukları, HAM-D uyku maddelerinin puanlaması ile değerlendirilmiş olup başlangıçta uyku bozuklukları daha belirgin olan hastaların, rTMU tedavisine daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir ve uyku bozukluklarının rTMU'ya verilen cevap için bir biyobelirteç olabileceğine dikkat çekilmiştir (209). Fakat bu araştırmacıların 2008 yılında benzer bir çalışma deseni ile yaptıkları araştırmada aynı ilişki tekrarlanamamıştır (215).

Lowe ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada da uyku bozuklukları HAM-D ve Beck Depresyon Envanterinin uyku maddelerinin puanlanması ile değerlendirilmiş, başlangıçtaki uyku bozuklukları ile rTMU yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmaların ölçekler üzerinden yapılmasının ve çalışmalarda farklı ölçeklerin kullanılmasının genelleme kısıtlılığına yol açtığı düşünülmüştür (216).

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular arasında yapılan çalışmaların genellikle subjektif ölçeklere dayalı yapıldığının görülmesi üzerine daha objektif parametrelerin test edilmesi gereksinimiyle, mevcut çalışmamızda tedaviden fayda gören, fayda görmeyen grup ve bu iki gruba başlangıçta uyku parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla kontrol grubu verileri karşılaştırılmıştır. Uyku yapısı elemanlarının rTMU yanıtı açısından prediktör olup olamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tedavi yanıtı olan, olmayan ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, uyku yapı elemanları arasında herhangi anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, uyku yapısı elemanlarının TMU tedavisine yanıtta yeterli bir prediktör faktör olmadığını düşündürmekle beraber çalışmadaki örneklem sayısının küçük olması ve farklı farmakolojik ilaç rejimleri çalışmanın netliğini kısıtlamış olabilir. Bunun yanında literatürde uyku kalitesi ve tedavi yanıtı ile ilgili bulguların tutarsız olması, tedavi yanıtını anlamada farklı mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda K kompleks parametrelerinin karşılaştırılmasında uyku homeostatik döngüsüyle paralel seyreden ve delta aktivitesi prekürsörü kabul edilen (138) K komplekslerinin rTMU yanıtı açısından prediktör olup olmayacağı incelenmiştir. Uykudan yoksun kalma durumunda, sinaptik plastisiteyi arttırmayı amaçlayan stimülasyon tekniklerinin amaca ulaşmasında yetersiz kaldığı bazı çalışmalarla bildirilmiş olup (217, 218) depresyonda ve uyku bozukluklarında sinaptik plastisitenin yetersiz olduğu bilinmektedir (219). Bu bilgiler doğrultusunda, sinaptik plasitisitede primer rol oynayan K komplekslerinin (131), TMU tedavisi etkinliği üzerinde etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların TMU tedavisi öncesindeki K kompleks parametrelerinin incelendiği mevcut verilerde, izole K, K burst, K sigma K WSV, K WSW sigma, K delta ve KC toplam değerleri arasında fark bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubu ile tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların TMU tedavisi öncesindeki total desendan KC, total asendan KC, ilk siklus desendan KC, son siklus desendan KC, ilk siklus asendan KC, son siklus asendan KC değerleri arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, K komplekslerinin rTMU etkinliğini değerlendirme açısından yeterli bir biyobelirteç olmadığını düşündürmekle birlikte örneklem grubunun küçük olası istatistiksel olarak güç yetersizliğine sebep olmuş olabilir. K komplekslerinin depresyondaki nörofizyolojik mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılmamış olmasından dolayı gelecekte K komplekslerin uykudaki, depresyondaki ve TMU'daki yerinin kapsamlı çalışılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

5.12. TEDAVİYE YANIT VEREN HASTALARDA BAŞLANGIÇ ÖLÇEK PUANLARI İLE UYKU YAPI ELEMANLARI VE K KOMPLEKS PARAMETRELERİ DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Collins ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, uyku kalitesini ölçmek için PUKİ kullanılırken, depresyon şiddetini ölçmek için PHQ-9 kullanılmıştır. Çalışmada hafif-orta depresyonda, TMU tedavisi ile uyku kalitesindeki iyileşmeler daha belirgin olurken şiddetli depresyonda ise uyku kalitesindeki iyileşmeler daha az bulunmuştur. Bununla birlikte, şiddetli depresyonu olan kişilerde

de PHQ-9 puanında anlamlı iyileşmeler saptanmış olup ruh hali iyileşmelerinin uyku kalitesinden bağımsız olabileceği de öne sürülmüştür (157). Bu bulgular, Brakemeier ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı, TMU tedavisine yanıt ile başlangıçtaki uyku bozukluğu şiddeti arasındaki pozitif yönlü ilişkiyi inceleyen çalışmayla birlikte değerlendirildiğinde (209) bu çalışmalarda uyku kalitesini değerlendirme yöntemlerinin ölçeklerle subjektif şekilde olması, nesnel değerlendirme yöntemlerine ihtiyacın arttığını düşündürmüştür. Bu nedenle, TMU uygulanan depresif hastalarda uyku yapısı parametreleri ile sinaptik güç göstergesi ve delta prekürsörü kabul edilen K komplekslerinin TMU ile değişiminin, tedaviye yanıt veren hasta grubunda tedavi başlangıcındaki ölçek puanları ile ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. TMU'nun SWA gücünde artışa neden olduğunu öne süren çalışmalar (162), TMU ile dolaylı olarak K kompleksleri arasındaki ilişkinin varlığına dair olasılığı düşündürmüş ve bu ilişkiyi inceleme isteği uyandırmıştır.

Kweon ve arkadaşlarının 2024 yılında 975 hasta ile yaptığı benzer bir çalışmada, olguların depresif bulgularını “Depresyon Belirti Envanteri” ve “Hızlı Depresyon Belirti Envanteri” ile, uyku bozukluklarını ise aynı ölçeklerin uyku maddeleri ile takip ettiği ve çalışma sonucunda başlangıç uyku kalitesinin, rTMU tedavisi sonuçlarını öngörmediğini ortaya koymuştur (219).

Mevcut çalışmamızda veriler incelendiğinde, tedaviye yanıt veren hastalarda; HAM-D, PUKİ ölçek puanları ile uyku yapısı elemanları arasında korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$). Objektif uyku verilerinin kullanıldığı çalışmamızda, literatürdeki bulgularla uyumlu sonuçlar bulunmasının yanında diğer bulgular ile tutarsızlık saptanmasının nedenleri arasında, subjektif ölçümlerle yapılan çalışmalarda kısmen de olsa günlük yaşam stres faktörleri ve algısal iyileşme nedeniyle yanıltıcı sonuçlara yol açabilmiş olabilmesinin yanı sıra çalışmamızda örneklem grubunun küçük olması hipotezimizin güvenilirliği için kısıtlılık oluşturmaktadır.

Tedaviye yanıt veren hastalarda; başlangıç HAM-D ve PUKİ puanları ile K Kompleks parametrelerindeki değişim arasında korelasyon bulunmamıştır. K-kompleks parametrelerindeki değişimlerin, başlangıç ölçek puanları ilişkili olabileceği hipotezimizin doğrulanmaması, TMU'nun etki mekanizmaları arasında farklı

biyolojik süreçlerle ilgili olabilmesi, depresyonun nörobiyolojik temellerinin altgruplar arasında farklılık gösterebilmesi, örneklem grubunun küçük olması ile ilişkilendirilebilir.

MDB’de depresif semptomların azalması ile bilişsel fonksiyonlardaki belirgin iyileşmenin olduğu bilinmektedir (220). Lu ve arkadaşları tarafından 2022 yılında nörobilişsel bozukluğu olan yaşlı bireylerde TMU’nun etkisinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada bilişsel fonksiyonlar Hong Kong MoCA ölçeği ile ölçülmüş olup, başlangıçtaki bilişsel düzeyin yüksek olmasının remisyon oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (221).

Toffanin ve arkadaşlarının 2022 yılında bilişsel performans ve TMU tedavisi ile ilgili 58 makale üzerindeki derlemede tedavi öncesindeki bilişsel performansın, TMU’nun klinik yanıtını öngörmede belirleyici bir faktör olduğu belirtilmiştir (222).

Djonlagic ve arkadaşlarının 2021 yılında sağlıklı yaşlı bireylerle yaptığı bir çalışmada, REM süresi, uyku içicikleri ve SWA ile kognitif fonksiyonlar arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (223).

Literatür bilgilerinin gözden geçirilmesiyle mevcut çalışmada, TMU tedavisinden fayda gören hastalarda başlangıç MoCA puanları ile uyku yapısı elemanlarının değişiminin incelenmesi planlanmıştır. Literatürdeki sağlıklı bireylerde uyku yapısıyla kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin aksine mevcut çalışmamızda tedaviye yanıt veren hastalarda, MOCA ölçek puanları ile uyku yapısı elemanları arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu, depresyonun uyku makroyapısında değişikliklere neden olabilmesinin ilişkileri maskeleyiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Uykunun sinaptik regülasyonda, hafıza konsolidasyonunda temel bir görevi olduğu ve bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği bilinmekte olup (224) depresyon uyku-biliş ilişkisinin ketlenmesine neden olmuş olabilir.

K komplekslerinin SWA öncülü kabul edilmesi (138) bilgisi ile K kompleks parametrelerinin tedavi ile değişimindeki ilişkinin incelenmiş olup tedaviye yanıt veren hastalarda yalnızca başlangıç MoCA puanları arttıkça K-WSV’nin daha çok

azaldığı saptanmıştır ($r=0.940$, $p<0.05$). Diğer K Kompleks parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. K-WSW’de beklenenin aksine negatif yönlü bir ilişkinin çıkması, çalışmadaki depresyon süresi, depresyon alt tipi gibi bireysel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında K kompleksleri her ne kadar SWA öncülü olarak kabul edilse de kognitif işlevler üzerindeki etkisi dolaylı olabilir.

5.13. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLILIKLARI

Literatürde rTMU ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle rTMU tedavisine yanıt ve tedavinin uyku kalitesi üzerindeki genel etkilerini değerlendirmekte olup, uyku üzerine PSG temelli çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile rTMU’nun özellikle uykunun daha spesifik parametreleri olan makro ve mikroyapısı incelenmiştir. Klinik sonuç ile nörofizyolojik değişiklikler arasındaki olası ilişkiyi araştırmak ve bu durumunun bir gösterge belirtici olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek açısından literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca mevcut çalışmamızın en güçlü yönü, K kompleks parametreleri ile depresyon arasındaki ikili ilişkiyi, rTMU’nun K kompleks parametreleri üzerindeki etkisini ve K kompleks parametreleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyonu inceleyen ilk çalışma olması, dolayısıyla yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacak olmasıdır.

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlamalar dahilinde değerlendirilmelidir. Küçük örneklem grubuyla yapılması anlamlı farklılıkların saptanmasını sınırlamaktadır. Hasta ve sağlıklı grubun cinsiyet yönünden tam eşleşmemesi diğer bir kısıtlılıktır. MDB grubunda, depresyonun alt tiplerine ayrılmamış olması ve grubun heterojen olması elde edilen verilerin depresyonun tüm alt gruplarına genellenebilirliği açısından bir sınırlamaya neden olmakta olup bu durum çalışmanın en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır. Bir diğer kısıtlılık, çalışmayla TMU’nun akut tedavi etkilerinin değerlendirilmiş olması, uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Hastaların klinik seyirlerinde olumsuz bir gelişmeye yol açmamak için mevcut ilaç tedavilerine devam edilmesi nedeniyle araştırma sonuçlarımızı etkilenmiş olma ihtimali da kısıtlılıklarımız arasındadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

1. Hastaların MoCA puanları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
2. Hastaların PUKİ puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
3. Hastaların REM latansı süreleri kontrol grubuna göre daha uzun bulundu.
4. Hastaların toplam REM süreleri kontrol grubuna göre daha kısa bulundu.
5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin diğer uyku yapısı parametreleri arasında fark bulunmadı.
6. TMU tedavisi öncesine göre TMU'nun 20. seansında HAM-D ve PHQ-9 puanlarında düşüş saptandı.
7. TMU tedavisi öncesine göre TMU'nun 20. seansında MoCA puanlarında artış saptandı.
8. Hastalarda TMU öncesindeki, TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı sonrasındaki toplam N1 evre süreleri ve yüzdeleri arasında fark saptandı. TMU'nun 10. seansına göre, 20. seansındaki toplam N1 evre süresi ve yüzdesi daha kısa bulundu.
9. Hastaların TMU öncesi ile TMU'nun 10. seansı ve 20. seansı arasında diğer uyku yapı parametreleri arasında fark bulunmadı.
10. Hasta grubundaki bireylerin siklus sayıları kontrol grubuna göre düşük bulundu.
11. Hastaların K-delta toplam değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
12. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin diğer K fenomenleri toplam değerleri arasında fark bulunmadı.

13. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk siklustaki K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

14. Hastaların son siklus K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

15. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son siklustaki diğer K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

16. Hasta grubunun total desendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

17. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin diğer total desendan K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

18. Hasta grubunun total asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

19. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin diğer total asendan K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

20. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ilk ve son uyku periyodu desendan K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

21. Hasta grubunun ilk uyku periyodu asendan K-delta değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu

22. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin diğer ilk uyku periyodu asendan K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

23. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin son uyku periyodu asendan K fenomenleri değerleri arasında fark bulunmadı.

24. Kontrol grubu ile tedavi yanıtı olmayan ve tedavi yanıtı olan grupların uyku yapı elemanları arasında fark bulunmadı.

25. Kontrol grubu ile tedaviye yanıt olmayan ve olan olguların K kompleks parametrelerinde fark bulunmadı.

26. Tedaviye yanıt veren hastalarda; HAM-D ve PUKİ ve MOCA ölçek puanları ile uyku yapı elemanları değişimi arasında korelasyon bulunmadı.

27. Tedaviye yanıt veren hastalarda; HAM-D ve PUKİ ölçek puanları ile K kompleks parametreleri değişimi arasında korelasyon bulunmadı.

28. Tedaviye yanıt veren hastalarda MOCA puanları arttıkça K-WSW de azalma yönünde daha fazla değişim olduğu görüldü. Diğer K Kompleks parametreleri arasında korelasyon bulunmadı.

6.2. ÖNERİLER

1. Daha geniş bir örneklem grubunun olması ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş hasta ve sağlıklı kontrol gruplarıyla gerçekleştirilecek bir çalışma, rTMU tedavisinin etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlayabilir. Ayrıca, plesebo koşullarının dahil edilmesi, tedavinin etkilerini daha objektif bir şekilde değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

2. rTMU tedavisinin uzun vadeli etkilerini değerlendirebilmek için gelecekte yapılacak takip çalışmaları ile tedavi etkinliğini ne kadar korunduğunun belirlenmesi gerekmektedir.

3. Antidepresanların ve tedavi augmentasyonu için kullanılan ilaçların uyku üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda gelecekteki çalışmalarda ilaç kullanmayan hastalarda geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

4. Mevcut çalışmada MDB alt gruplara ayrılmamış olup bu durum elde edilen verilerin depresyonun tüm alt gruplarına genellenebilirliği açısından bir sınırlama oluşturmaktadır. MDB'nin alt gruplar ile yapılacak spesifik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Literatürde, rTMU'nun uyku üzerindeki etkileriyle ilgili sınırlı sayıda polisomnografi çalışması bulunduğu gözlemlenmiş olup, bu konuda daha fazla PSG temelli araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, rTMU ve depresyon arasındaki nörofizyolojik ilişkiyi ve altta yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için uyku düzeninin mikro yapısına ilişkin daha fazla veri gereklidir.



7. KAYNAKLAR

1. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51-66.
2. Kverno KS, Mangano E. Treatment-resistant depression: approaches to treatment. Journal of psychosocial nursing and mental health services. 2021;59(9):7-11.
3. Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-resistant depression revisited: a glimmer of hope. Journal of personalized medicine. 2021;11(2):155.
4. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018;84:272-88.
5. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2010(45):e2345.
6. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. The Canadian Journal of Psychiatry. 2008;53(9):621-31.
7. Murphy M, Peterson MJ. Sleep disturbances in depression. Sleep medicine clinics. 2015;10(1):17.
8. Keskin N, Tamam L. Ruhsal bozukluklarda uyku. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27(1):27-38.
9. Aydın H. Uyku ve bozuklukları. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2007:121-36.
10. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression. International review of psychiatry. 2013;25(5):632-45.
11. Yalçın BM, Öztürk O. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2016;10(4):250-8.
12. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
13. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. Medical Journal of Australia. 2018;208(4):175-80.
14. Krishnan KRR, Delong M, Kraemer H, Carney R, Spiegel D, Gordon C, et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. Biological psychiatry. 2002;52(6):559-88.
15. Kayır T, Öztekin C. Bir aile sağlığı merkezine başvuran diabetes mellitus ve/veya hipertansiyon hastalarının anksiyete ve depresyon açısından değerlendirilmesi: Kesitsel bir çalışma. Hitit Medical Journal. 2022;4(2):49-55.
16. Raič M. Depression and heart diseases: leading health problems. Psychiatria Danubina. 2017;29(suppl. 4):52-9.
17. Şahiner İV, Aytaç E, Hanzade Ü, ŞAHİNER ŞY, Akyüz A, Öztürk M, et al. AKUT İSKEMİK İNME VE GEÇİCİ İSKEMİK ATAK GEÇİREN HASTALARDA MİZAÇ KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM OLAYLARININ İNCELENMESİ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2021;54(2):263-70.

18. Palteki AS, Aykaç E, Yükselen N, Mammadova L, Çakırlı Y, Hayran O. YAŞLI BAKIMEVİNDE KONAKLAYAN YAŞLILARDA UYKU KALİTESİ VE DEPRESYON. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2021;6(2):105-13.
19. Meşe HR. Çocukluk çağı travmaları, psikolojik katılık ve psikolojik esneklik ile depresyon, anksiyete ve stres arasındaki ilişkilerin incelenmesi: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi; 2021.
20. Yalvaç HD. Depresyonun epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics. 2012;5(2):7.
21. Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve kültürel pencereden bakış. Klinik Psikiyatri. 2007;10(6):11-20.
22. KILIÇ F. Sosyal Boyutuyla Depresyon. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2018;11(4):54-8.
23. ŞENGÜL AC, HERKEN H. Depresyonun Genetiği. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2012;5(2):21-6.
24. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. Neuron. 2014;81(3):484-503.
25. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. The Lancet. 2012;379(9820):1045-55.
26. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. Frontiers in psychiatry. 2018;9:334.
27. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. Journal of clinical psychiatry. 2000;61(6):4-6.
28. Meltzer HY. Role of serotonin in depression. Annals of the New York Academy of Sciences. 1990.
29. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. Clinical chemistry. 1994;40(2):288-95.
30. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2017;20(12):1036-46.
31. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Archives of general psychiatry. 2007;64(3):327-37.
32. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. Journal of Clinical Psychiatry. 2006;67(Suppl 6):3-8.
33. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiolojisinde nörobiyolojik etkenler. Düşünen Adam. 2004;17(1):27-33.
34. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. Neuropsychiatric disease and treatment. 2011;7(sup1):9-13.
35. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. Psychiatric clinics. 2012;35(1):51-71.
36. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. Neuropharmacology. 2012;62(1):63-77.

37. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(1):70-5.
38. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *Journal of affective disorders*. 1995;34(4):275-81.
39. Fischer S, Macare C, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:200-11.
40. Antonijevic IA. Depressive disorders—is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):1-15.
41. Beyazyürek M, Yaşar üZDEN S, Yavuz R, Tosun M. DEXAMETHASONE SÜPRESYON TEST İN İN DEPRESYONLARIN AYIRICI TANISINDAKİ YER İ.
42. Beck-Friis J, Ljunggren J-G, Thorén M, Von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(2):173-86.
43. BALABAN ÖD. Depresyonun Nörobiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2021;14(6):8-17.
44. Schmaal L, Hibar D, Sämann PG, Hall G, Baune B, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*. 2017;22(6):900-9.
45. Sheline Y, Mittler B, Mintun M. The hippocampus and depression. *European Psychiatry*. 2002;17(S3):300s-5s.
46. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
47. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, behavior, and immunity*. 2003;17(1):119-24.
48. YIĞMAN F, ÖZDEL K. Depresyonun Bilişsel Davranışçı Teorisi ve Terapisi. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2021;14(6):45-52.
49. OĞUZ TF. Depresyonun Psikodinamik Teorisi ve Terapisi. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2021;14(6):53-63.
50. Freud S. Mourning and melancholia. The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. 1917;14(1914-1916):237-58.
51. Bibring E. The mechanism of depression. 1953.
52. Boggiano AK, Barrett M. Performance and motivational deficits of helplessness: the role of motivational orientations. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1985;49(6):1753.
53. Paykel ES. Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychological medicine*. 1978;8(2):245-53.

54. Ünal S, Özcan E. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2000;1(1):41-8.
55. American Psychiatric Association Publishing Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed. tr. 2022.
56. Birliği AP. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı(DSM-5). 5 ed. Köroğlu E, editor. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013. 91-112 p.
57. Papakostas GI, Fava M. Pharmacotherapy for depression and treatment-resistant depression: World Scientific; 2010.
58. Cohen ZD, DeRubeis RJ. Treatment selection in depression. Annual Review of Clinical Psychology. 2018;14(1):209-36.
59. Baghai TC, Möller H-J, Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. Current pharmaceutical design. 2006;12(4):503-15.
60. Kent JM. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. The Lancet. 2000;355(9207):911-8.
61. ESKİN M, ÖZTÜRK CŞ. Depresyon Tedavisinde Psikoterapi. Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics. 2017;8(1):52-7.
62. ÇAKIR S. Genel tıpta depresyon. İlk Söz. 2009.
63. Altınbaş K, Akdeniz F, Bozkurt A. Depresyon Sağaltım Kitabı: TPD Yayınları; 2021. 9-11 p.
64. ÇALIYURT O, CEVİZ H, TUTUĞ KC. Depresyonda Somatik Tedaviler. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2012;5(2):87-96.
65. KIR Y, ÖZGÜVEN HD. Depresyonun Farmakoterapi ve Diğer Somatik Yöntemlerle Tedavisi. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2021;14(6):25-44.
66. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. American journal of Psychiatry. 2006;163(1):28-40.
67. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. Depression and anxiety. 1999;9(4):169-74.
68. Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, Kelley ME, McGrath CL, Choi KS, et al. Functional connectivity of the subcallosal cingulate cortex and differential outcomes to treatment with cognitive-behavioral therapy or antidepressant medication for major depressive disorder. American Journal of Psychiatry. 2017;174(6):533-45.
69. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. Depression and anxiety. 2020;37(2):134-45.
70. Gronemann FH, Petersen J, Alulis S, Jensen KJ, Riise J, Ankarfeldt MZ, et al. Treatment patterns in patients with treatment-resistant depression in Danish patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders. 2021;287:204-13.
71. Ananth J. Treatment-resistant depression. Psychotherapy and psychosomatics. 1998;67(2):61-70.

72. Carvalho A, Cavalcante J, Castelo M, Lima M. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(5):415-28.
73. Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2021;280:45-53.
74. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(8):17.
75. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(2):278-81.
76. Levitt AJ, Joffe RT, Kamil R, McIntyre R. Do depressed subjects who have failed both fluoxetine and a tricyclic antidepressant respond to the combination? *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60(9):613-6.
77. Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, Cristancho P. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;434:120095.
78. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarratt J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*. 1987;20(1):100-9.
79. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985;325(8437):1106-7.
80. Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system*: Oxford University Press; 2000.
81. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*. 2003;2(3):145-56.
82. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.
83. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007;55(2):187-99.
84. Önal Z, Özkaynak, S., Yaltkaya, K. Transkraniyal Manyetik Uyarım. *Düşünen Adam Dergisi*. 1995:48-55.
85. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(5):858-82.
86. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology*. 2014;125(11):2150-206.
87. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(4):847-58.
88. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann E, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398-403.

89. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & nerve*. 2000;23(S9):S26-S32.
90. Grunhaus L, Dannon PN, Gershon AA. Transcranial magnetic stimulation: a new tool in the fight against depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2002;4(1):93-103.
91. George MS, Padberg F, Schlaepfer TE, O'Reardon JP, Fitzgerald PB, Nahas ZH, et al. Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimulation*. 2009;2(1):14-21.
92. Rodrigues PA, Zaninotto AL, Neville IS, Hayashi CY, Brunoni AR, Teixeira MJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019;2743-61.
93. Divanlıoğlu D. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Endikasyonlar, Teknik ve Komplikasyonlar. *Türk Nöroşir Derg*. 2021;31(3):379-90.
94. Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain stimulation*. 2012;5(3):320-9. e27.
95. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(4):356-64.
96. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(12):1870.
97. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello Jr JJ, Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy & behavior*. 2007;10(4):521-8.
98. Sealy EA. Sleep, Sleep Deprivation, Sleeplessness and their Effect on Society. *Sch J App Med Sci*. 2022;10:1647-63.
99. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;22(1):93-8.
100. Aristotle A. On sleep and sleeplessness: Virginia Tech; 2001.
101. Chance B. On Hippocrates and the Aphorisms. *Ann Med Hist*. 1930;2(1):31-46.
102. Gökçay B, Arda B. Tıp tarihi açısından uyku ve uyku araştırmaları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 2012;3(1):70-8.
103. KARADAĞ M, URSAVAŞ A. Dünyada ve Türkiye'de Uyku Çalışmaları. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*. 2007;8(2):62-4.
104. Dement WC. History of sleep medicine. *Neurologic clinics*. 2005;23(4):945-65.
105. Berteotti C, Cerri M, Luppi M, Silvani A, Amici R. An overview of sleep physiology and sleep regulation. *Drug Treatment of Sleep Disorders*. 2015:3-23.

106. Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. (No Title). 2007.
107. Demeli M, Bayrak S, Pehlivanoğlu B. Adenozinin Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Etkileri. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2022;9(3).
108. Kalia M. Neurobiology of sleep. *Metabolism*. 2006;55:S2-S6.
109. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of biological rhythms*. 2006;21(6):482-93.
110. Malenka R, Nestler E, Hyman S. Chapter 12: Sleep and Arousal. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (2nd ed) New York, USA: McGraw Hill Medical. 2009:295.
111. TPD. Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. 2 ed. Akıncı E, Orhan FÖ, Demet M, editors. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları 2021.
112. Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *Journal of Neuroscience*. 1990;10(8):2541-59.
113. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*. 2011;34(7):845-58.
114. Aston-Jones G, Bloom F. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*. 1981;1(8):876-86.
115. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(1):65-74.
116. Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1200(1):149-61.
117. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Current opinion in neurobiology*. 2017;44:186-92.
118. Koyama Y, Kodama T, Takahashi K, Okai K, Kayama Y. Firing properties of neurones in the laterodorsal hypothalamic area during sleep and wakefulness. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2002;56(3):339-40.
119. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol*. 2004;55(1):125-48.
120. Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(10):3830-42.
121. Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ, Saper CB. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*. 2002;22(11):4568-76.
122. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*. 2001;24(12):726-31.
123. Šušmáková K. Human sleep and sleep EEG. *Measurement science review*. 2004;4(2):59-74.

124. Rundo JV, Downey III R. Polysomnography. *Handbook of clinical neurology*. 2019;160:381-92.
125. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clinics in chest medicine*. 2010;31(2):287-97.
126. Kinoshita F, Takada M, Nakayama M. Polysomnography. *Bio-information for Hygiene*. 2021:81-92.
127. Silber MH. Staging sleep. *Sleep Medicine Clinics*. 2009;4(3):343-52.
128. Carskadon MA. Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*. 2000:1203-9.
129. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*. 2005;4(1):13-23.
130. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. Physiology, sleep stages. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
131. Antony JW, Schönauer M, Staresina BP, Cairney SA. Sleep spindles and memory reprocessing. *Trends in neurosciences*. 2019;42(1):1-3.
132. Van Cauter E, Copinschi G. Interactions between growth hormone secretion and sleep. *Human growth hormone: Research and clinical practice: Springer*; 2000. p. 261-83.
133. Peever J, Fuller PM. The biology of REM sleep. *Current biology*. 2017;27(22):R1237-R48.
134. Chauhan P, Preetam M. Brain waves and sleep science. *Intl J Engg Sci Adv Research*. 2016;2(1):33-6.
135. Rodenbeck A, Binder R, Geisler P, Danker-Hopfe H, Lund R, Raschke F, et al. A review of sleep EEG patterns. Part I: a compilation of amended rules for their visual recognition according to Rechtschaffen and Kales. *Somnologie*. 2006;10(4):159-75.
136. Gais S, Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learning & memory*. 2004;11(6):679-85.
137. Halassa MM, editor *Thalamocortical dynamics of sleep: roles of purinergic neuromodulation*. *Seminars in cell & developmental biology*; 2011: Elsevier.
138. Halasz P, Bodizs R. *Dynamic structure of NREM sleep: Springer Science & Business Media*; 2012.
139. Riedner BA, Hulse BK, Murphy MJ, Ferrarelli F, Tononi G. Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Progress in brain research*. 2011;193:201-18.
140. Amzica F, Steriade M. The K-complex: its slow (< 1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*. 1997;49(4):952-9.
141. Halász P. The K-complex as a special reactive sleep slow wave—a theoretical update. *Sleep medicine reviews*. 2016;29:34-40.
142. Amzica F, Steriade M. The functional significance of K-complexes. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(2):139-49.
143. Blake H, Gerard R. Brain potentials during sleep. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1937;119(4):692-703.

144. Williams RL, Agnew HW, Webb WB. Sleep patterns in young adults: An EEG study. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 1964.
145. Halász P. The role of the non-specific sensory activation in sleep regulation and in the pathomechanism of generalized epilepsy with generalized spike-wave discharge. Budapest (Doctorial thesis). 1982.
146. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(4):2324-32.
147. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *Journal of affective disorders*. 1997;42(2-3):209-12.
148. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(1):9-15.
149. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(4):473-81.
150. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *Jama*. 1989;262(11):1479-84.
151. Peterson MJ, Benca RM. Sleep in mood disorders. *Psychiatric Clinics*. 2006;29(4):1009-32.
152. AYDIN H, Özgen F. Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 1998;1(2):89-97.
153. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(8):651-68.
154. Kupfer DJ. Sleep research in depressive illness: clinical implications—a tasting menu. *Biological psychiatry*. 1995;38(6):391-403.
155. Kupfer D, Foster FG. Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *The Lancet*. 1972;300(7779):684-6.
156. Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ. Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(12):1100-5.
157. Collins AR, Cheung J, Croarkin PE, Kolla BP, Kung S. Effects of transcranial magnetic stimulation on sleep quality and mood in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022;18(5):1297-305.
158. Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry research*. 2013;205(1-2):67-73.
159. Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*. 1998;9(15):3439-43.
160. Hines CE, Mooney S, DeAngelo A, Bartocci A. REM sleep and total sleep time improvement after routine repetitive transcranial magnetic stimulation in active duty service members with depression. *The Journal of ECT*. 2021;37(3):189-94.

161. Pellicciari MC, Cordone S, Marzano C, Bignotti S, Gazzoli A, Miniussi C, et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:433.
162. Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. *Brain stimulation*. 2013;6(3):390-6.
163. Antczak JM, Poleszczyk A, Wichniak A, Rakowicz M, Parnowski TJ. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. *Psychiatr Pol*. 2017;51(5):845-57.
164. Nishida M, Kikuchi S, Nisijima K, Suda S. Actigraphy in patients with major depressive disorder undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation: an open label pilot study. *The journal of ECT*. 2017;33(1):36-42.
165. Graf T, Engeler J, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch H-U, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2001;107(1):1-9.
166. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5 disorders: SCID-5-CV clinician version: American Psychiatric Association Publishing Washington, DC; 2016.
167. Shabani A, Masoumian S, Zamirinejad S, Hejri M, Pirmorad T, Yaghmaeezadeh H. Psychometric properties of structured clinical interview for DSM-5 disorders-clinician version (SCID-5-CV). *Brain and behavior*. 2021;11(5):e01894.
168. Elbir M, Alp Topbaş O, Bayad S, Kocabaş T, Topak Z, Çetin Ş, et al. Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. 2019.
169. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23(1):56.
170. Akdemir A, ÖRSEL DS, DAĞ İ, TÜRKCAPAR MH, İŞCAN N, ÖZBAY H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
171. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. Pittsburgh sleep quality index. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 1989.
172. MY A. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
173. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.

174. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2014;28(2):333-43.
175. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Patient health questionnaire 1999.
176. Corapcioglu A, Ozer GU. Adaptation of revised Brief PHQ (Brief-PHQ-r) for diagnosis of depression, panic disorder and somatoform disorder in primary healthcare settings. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2004;8(1):11-8.
177. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
178. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(3):329-36.
179. Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of depressive and anxiety disorders. *Textbook in psychiatric epidemiology*. 2002:389-426.
180. Blair M, Coleman K, Jesso S, Jodoin VD, Smolewska K, Warriner E, et al. Depressive symptoms negatively impact Montreal Cognitive Assessment performance: a memory clinic experience. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(4):513-7.
181. Musso MW, Cohen AS, Auster TL, McGovern JE. Investigation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a cognitive screener in severe mental illness. *Psychiatry research*. 2014;220(1-2):664-8.
182. Conradi HJ, Ormel J, De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological medicine*. 2011;41(6):1165-74.
183. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2013;43(10):2017-26.
184. Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(2):217-26.
185. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol*. 2001;57(1-3):67-103.
186. Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M. From early to late adulthood changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. *Biological psychiatry*. 1991;29(10):979-93.
187. Trivedi M, Rush AJ. Temporal characteristics of delta activity during NREM sleep in depressed outpatients and healthy adults: group and sex effects. *Sleep*. 2000;23(5):1.
188. Pillai V, Kalmbach DA, Ciesla JA. A meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biological psychiatry*. 2011;70(10):912-9.
189. Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(5):377-90.
190. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(5):341-51.

191. Le Bon O, Lanquart J-P, Hein M, Loas G. Sleep ultradian cycling: Statistical distribution and links with other sleep variables, depression, insomnia and sleepiness—A retrospective study on 2,312 polysomnograms. *Psychiatry research*. 2019;279:140-7.
192. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;182(6):480-91.
193. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(2):179-86.
194. Holtzheimer Pr, Russo J, Avery D. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2001*.
195. Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kağan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43(4):279-84.
196. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MA, Willems MA. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(10):1323-8.
197. Chen S-J, Chang C-H, Tsai H-C, Chen S-T, Lin CC. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013:397-401.
198. Hui J, Tremblay S, Daskalakis ZJ. The current and future potential of transcranial magnetic stimulation with electroencephalography in psychiatry. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(4):734-46.
199. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of neural transmission*. 2010;117:105-22.
200. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological psychiatry*. 1999;45(11):1440-6.
201. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59(5):5-15.
202. Giles DE, Jarrett RB, Rush AJ, Biggs MM, Roffwarg HP. Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression. *Psychiatry research*. 1993;46(3):269-84.
203. Vyazovskiy VV, Delogu A. NREM and REM sleep: complementary roles in recovery after wakefulness. *The Neuroscientist*. 2014;20(3):203-19.
204. Halász P. K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(5):391-412.

205. Amzica F, Steriade M. Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*. 1997;82(3):671-86.
206. Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, GOLSTEIN J, BRASSEUR M, et al. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;65(1):141-52.
207. Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. Increased production of evoked and spontaneous K-complexes following a night of fragmented sleep. *Sleep*. 2002;25(8):42-7.
208. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*. 1982;1(3):195-204.
209. Brakemeier E-L, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of psychiatric research*. 2007;41(5):395-403.
210. Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):821-31.
211. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad M. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(10):1961-70.
212. Carmen Andreescu MD, Benoit H, Mulsant MD, Patricia R. Houck MS, Ellen M. Whyte MD, Sati Mazumdar PD, Alexandre Y. Dombrovski MD, et al. Empirically Derived Decision Trees for the Treatment of Late-Life Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(7):855-62.
213. Dombrovski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, Houck PR, Buysse DJ, Andreescu C, et al. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depression and Anxiety*. 2008;25(12):1060-6.
214. Dew MA, Reynolds CF, III, Houck PR, Hall M, Buysse DJ, Frank E, et al. Temporal Profiles of the Course of Depression During Treatment: Predictors of Pathways Toward Recovery in the Elderly. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54(11):1016-24.
215. Brakemeier E-L, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients. *Journal of Affective Disorders*. 2008;108(1):59-70.
216. Lowe A, Rajaratnam SM, Hoy K, Taffe J, Fitzgerald PB. Can sleep disturbance in depression predict repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment response? *Psychiatry research*. 2013;210(1):121-6.
217. Kuhn M, Wolf E, Maier JG, Mainberger F, Feige B, Schmid H, et al. Sleep recalibrates homeostatic and associative synaptic plasticity in the human cortex. *Nature communications*. 2016;7(1):12455.
218. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature neuroscience*. 2008;11(2):200-8.

219. Kweon J, Fukuda AM, Gobin AP, Haq L, Carpenter LL, Brown JC. Effect of sleep quality on repetitive transcranial magnetic stimulation outcomes in depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1458696.
220. Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder J, De Montigny C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;19(9):833-42.
221. Lu H, Chan SSM, Ma S, Lin C, Mok VCT, Shi L, et al. Clinical and radiomic features for predicting the treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in major neurocognitive disorder: Results from a randomized controlled trial. *Human Brain Mapping*. 2022;43(18):5579-92.
222. Toffanin T, Folesani F, Ferrara M, Murri MB, Zerbinati L, Caruso R, et al. Cognitive functioning as predictor and marker of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depressive disorders: A systematic review. *General Hospital Psychiatry*. 2022;79:19-32.
223. Djonlagic I, Mariani S, Fitzpatrick AL, Van Der Klei VMGTH, Johnson DA, Wood AC, et al. Macro and micro sleep architecture and cognitive performance in older adults. *Nature Human Behaviour*. 2021;5(1):123-45.
224. Raven F, Van der Zee EA, Meerlo P, Havekes R. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;39:3-11.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı soyadı : Ekin ÇEVEN SINDIR
Unvanı : Araştırma Görevlisi
Uzmanlık Alanı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Görev yeri : S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İletişim bilgileri :
Yabancı dilleri : İngilizce

II-Eğitim Bilgileri

1. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)
2. S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Asistan hekim (06/01/2021-halen)

III-İş Tecrübesine Ait Bilgiler

1. S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Asistan hekim (06/01/2021-halen)

IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Psikiyatri Derneği

V-Diğer Bilgiler

- 1) Prof. Dr. Doğan Şahin Dinamik Yönelimli Cinsel Terapi Temel Eğitimi (Kasım 2021)
- 2) Bilişsel Davranışçı Terapi Temel Eğitimi (Ocak 2023-Şubat 2023)
- 3) Bilişsel Davranışçı Terapi Beceri Eğitimi (Mart 2023-Nisan 2023)
- 4) Şizofreni Master Okulu (Şubat 2023-Mart 2023)
- 5) Prof. Dr. Doğan Şahin Dinamik Psikoterapi Temel Eğitimi
- 6) CETAD Cinsellik ve Cinsel İşlev Bozuklukları Temel Eğitimi 1.Kısım (Şubat 2024)
- 7) CETAD Cinsellik ve Cinsel İşlev Bozuklukları Temel Eğitimi 2.Kısım (Mayıs 2024)

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

28.05.2024

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 28.05.2024
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır)
TOPLANTI NO : 2024/05
PROJE/ KARAR NO : 2024-283 (Değerlendirilme Tarihi: 28.05.2024)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof.Dr. Sinan YETKİN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Asistan Dr. Ekin ÇEVEN SINDIR ve Uzman Dr. Beyazıt GARİP'in yardımcı araştırmacı oldukları, 2024/283 kayıt numaralı, "Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında TMU Tedavisine Yanıtı Yordayıcı Bir Faktör Olarak Uykunun Yapısal Elemanlarının Değişikliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardım	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye	
5	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye	
6	Prof. Dr. Hüseyin Levent YAMANEL	Üye	
7	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye	
8	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye	
9	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye	
10	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye	
11	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye	
12	Prof. Dr. Umut BEYLİK	Üye	
13	Prof. Dr. Onur ERDEM	Üye	
14	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye	
15	Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Üye	
16	Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK	Üye	
17	Doç. Dr. Nezehat Özgül ÜNLÜER	Üye	
18	Doç. Dr. Eray Serdar YURDAKUL	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135-6136

EK-2: TEZ KONUSU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.03.2024-346865



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--346865
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

28.03.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 22.03.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 90 (doksan) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL63KZMK* Pin Kodu : 82192
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Ünvanı: Uzman



Başkanlığına
Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL63KZMK* Pin Kodu : 82192

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Ünvanı: Uzman



50	Dr.Emre ÖZTÜRK	Ankara Şehir SUAM	Acil servise minor kafa travması ile başvuran çocuk hastalarda pecarn skoru ve acil tıp uzmanı görüşü kullanarak yapay zeka algoritması ile beyin bt çekim endikasyonlarının belirlenmesi	Kabul Edildi.
51	Dr.Sercan ŞAHİN	Ankara Şehir SUAM	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü ile karaciğer parankim değişiklikleri arasındaki ilişkinin, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme T1 haritalama ve ekstrasellüler hacim hesabı ile değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
52	Dr. Hasret KALEM	Ankara Sağlık SUAM	0- 6 aylık bebeği olan annelerde doğum öncesi, doğum ve postpartum dönem özelliklerinin maternal bağlanma ile ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr.Mehmet Dinçay YAR	GTF Genel Cerr AD.Bşk.lığı	Bariatrik Cerrahinin Dorsal Kontrol Yolu Üzerinden Kilo Kontrolüne Etkisi	Kabul Edildi.
54	Dr. Esmâ ALTUNTAŞ ÖNEN	GTF Göz Hst AD.Bşk.lığı	Vitreomaküler Arayüz hastalıklarında vitreus sıvısının Proteomik Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
55	Dr.Büşra HÜSAM KONAN	Ankara Sağlık SUAM	Polikistik over sendromu olan kadınlarda beden imajı algısı ve depresyon düzeyinin değerlendirilmesi "	Kabul Edilmedi: Hakem üyelerin program yöneticisi ve tez danışmanı dışındaki eğitimcilerden seçilmesi gerekmektedir. Mevcut iki adet hakem üye değerlendirme formunun da aynı kişi tarafından imzalandığı görülmüştür.
56	Dr.Buket DEMİRHAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Perkütan Nefrostomi Kateteri ve Üreteral j stentli hastalarda kateter enfeksiyonlarının risk faktörlerinin ve etkenlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
57	Dr.Süleyman KILINÇ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Hematolojik manigtel hastalarda invaziv aspergillus tanısında LateralFlow testinin rolünün araştırılması	Kabul Edildi.
58	Dr.Kani MASAROĞULLARI	Ankara Şehir SUAM	Primer paratiroid adenomunun klinik özellikleri ve eşlik eden papiller tiroid karsinomu ile ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması	Kabul Edildi.
59	Dr. Eylül Ceren BAL BAYAZITLI	Ankara Şehir SUAM	Frontal fibrozan alopesi ve liken planopilaris hastalarının deri biyopsilerinde melanosit sayılarının karşılaştırılması "	Kabul Edildi.
60	Dr. İrem AKBAŞ	Ankara Şehir SUAM	Konjenital akciğer malformasyonlarının cerrahi yönetimi	Kabul Edildi.
61	Dr. Muhammet Necmi GÜREL	Ankara Şehir SUAM	Tiroidektomi yapılan çocukluk çağı tiroid nodüllerinde maligniteyi ön gören belirteçlerin belirlenmesi	Kabul Edildi.
62	Dr. Melis Merve KAVAK	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite olgularının Elektroensefalografi (EEG) Alfa dalgalarının gücünün ve Asimetrisinin Sağlıklı Kontrol grubu ile karşılaştırılması	Kabul Edildi.
63	Dr. Halil ŞEHİTOĞULLARI	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Majör depresif bozukluk hastalarında özkıyım düşüncelerinin EEG Alfa Dalga gücü ve asimetrisi ile ilişkisi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılması	Kabul Edildi.
64	Dr. Ekin ÇEVEN SINDIR	GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Tedaviye dirençli depresyon hastalarında TMU Tedavisine yanıtı yordayıcı bir faktör olarak uykunun yapısal elemanlarının değişikliğinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
65	Dr.Selinsu Ezgi Başak BALTACI	GTF.Kad.Hst.AD.Bşk .lığı	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Tanısının Hla Dq2 ve Hla Dq8 Haplotipleri İle ilişkisi	Kabul Edildi.

EK-3: BADEK VE EPK ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-50687469-799-237640119
Konu : 21.02.2024 Tarihli Bilimsel Araştırma
Değerlendirme Kurulu (BADEK) ve
Eğitim Planlama Kurulu (EPK) Kararları
Hk.

23.02.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Kurulu (BADEK) ve Eğitim Planlama Kurulu (EPK)'nın 21.02.2024 tarih ve 4 no'lu kurul kararları Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Doç. Dr. Soner YILMAZ
Başhekim Yardımcısı

Ek:

- 1 - 21.02.2024 Tarihli BADEK Kararları
- 2 - 21.02.2024 Tarihli EPK Kararları

Dağıtım:

Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına
(Halk Sağlığı AD.)
Kadın Doğum Hastalıkları Ve Doğum Kliniği Birimi
Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği Birimi
Sualtı Hekimliği Ve Hiperbarik Tıp Kliniği Birimi
Nefroloji Kliniği Birimi
Yoğun Bakım Kliniği Birimi
Kulak Burun Boğaz Klinikleri Birimi
Üroloji Kliniği Birimi
Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği Birimi
Romatoloji Kliniği Birimi
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği Birimi
Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği Birimi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: D53482E4-1E43-42C8-8A36-EDB99F8097A9

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 06010 Etlik/Keçiören/Ankara 06010
Telefon No:
e-Posta: [Internet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/](https://www.saglik.gov.tr/)
Kep Adresi:

Bilgi için: Dilek MENAY
Veri Hazırlama Ve Kontrol İşlt.
Telefon No: 03123046105





SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
EĞİTİM PLANLAMA KURULU (EPK)
KARAR DEFTERİ



KARAR TARİHİ: 21.02.2024

KARAR NO: 4

21.02.2024 TARİHLİ 4. KURUL KARARININ DEVAMIDIR

10. GEAH Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Ekin ÇEVEN SINDIR**'ın 07.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469-619.236246642 sayılı "Dr. Onur Ekin ÇEVEN SINDIR'ın Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve "Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında TMU Tedavisine Yanıtı Yordayıcı Bir Faktör Olarak Uykunun Yapısal Elemanlarının Değişikliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
11. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü'nün 07.02.2024 tarihli, SAYI: E-90739940-799-236220542 sayılı ve "Kamile Şeyda KÜÇÜK (Tez Çalışması)" konulu Yüksek Lisans Öğrencisi Kamile Şeyda KÜÇÜK'ün, "Cerrahi Birimlerde Çalışan Hemşirelerin İş Yükü ve Tükenmişlik Algısının Yaşam Doyumuna Etkisi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
12. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Fatmanur ŞİMŞEK**'in 09.02.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-770-236514526 sayılı "Dr. Fatmanur ŞİMŞEK 'in Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve "Septik Şoklu Hastalarda Hastalık Prognozunu Öngörmede Kapiller Dolum Zamanının Serum Laktat Düzeyi ile Kıyaslanması" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
13. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Emel DALOĞLU**'nun 09.02.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-770-236514999 sayılı "Dr. Emel DALOĞLU'nun Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve "Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı Gelişiminde Heat Shock Protein 90 alfa Düzeyinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
14. GEAH Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Sevim Öykü TUNÇ**'un 07.02.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-619-236247818 "Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve "Suisid Girişimi Öyküsü Olan ve Olmayan Majör Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Üstbilis Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
15. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr Merve Tuğba KILIÇ**'ın 14.02.2024 tarihli, SAYI E-50687469-770-236848034 sayılı "Dr. Merve Tuğba KILIÇ Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve "İdiopatik Granüloamatöz Mastit'in Hamilelik ve Emzirme ile Olan İlişkisi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür**.
16. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü'nün 07.02.2024 tarihli, SAYI: E-90739940-799-236257583 sayılı ve "Arş.Gör.Dr. Çiğdem TORUN KILIÇ (Araştırma İzni)" konulu Arş.Gör.Dr. Çiğdem TORUN KILIÇ'ın, "Hemşirelik Hizmetlerinde Afetlere Müdahalede Kriz Liderliği: Bir Ölçek Geliştirme Çalışması" başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırmanın amacı, yöntemi, kapsamı, süresi, araştırma metodu ve kavramsal çerçevesini açıklayan bilgiler göz önünde bulundurularak söz konusu çalışmanın Bakanlığımız sağlık politikalarına uygunluk, hizmet kalitesi, etkinlik ve verimlilik açısından sağlık tesisimize bir katkısı olmayacağı değerlendirildiğinden araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmemiştir**.

EK-4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırma Projesinin Adı : Tedaviye dirençli depresyon hastalarında TMU tedavisine yanıtı yordayıcı bir faktör olarak uykunun yapısal elemanlarının değişikliğinin değerlendirilmesi

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan **işlemlerin** mali giderleri araştırmacılar (Prof. Dr. Sinan YETKİN, Uzm. Dr. Beyazıt GARİP, Arş. Gör. Dr. Ekin ÇEVEN SINDIR) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Tedaviye dirençli depresyon hastalarında TMU tedavisine yanıtı yordayıcı bir faktör olarak uykunun yapısal elemanlarının değişikliğinin değerlendirilmesi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Tedaviye dirençli depresyon hastalarında TMU tedavisinin uyku üzerindeki etkileri ve bu etkilerin tedavi yanıtı üzerindeki öngörülebilirliğinin değerlendirilmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Sinan YETKİN , SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
- **Araştırmanın amacı:** İlgili uzmanlar tarafından TMU tedavisi alması planlanmış dirençli depresyon hastalarının polisomnografik kayıtlarını inceleyerek , TMU tedavisinin uyku üzerindeki etkisini gözlemlemek , klinik

sonuç ile uyku yapısındaki değişiklikler arasındaki olası ilişkiyi araştırmak ve bu durumunun bir gösterge belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir.

- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb):** Uzmanlık Tez Çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** Etik kurul onayı alındıktan sonra tahmini 6 ay içerisinde tamamlanacaktır.
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 18 TMU tedavisi alacak dirençli depresyon hastası gönüllü ve 18 sağlıklı gönüllü
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Katılımcının dirençli depresyon grubu için çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılaması ve sağlıklı grup için kontrol grubu kriterlerini karşılaması
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Her iki grup için de, yapılan polisomnografi tetkikinde herhangi bir uyku ile ilgili patoloji saptanması halinde ayırıcı tanı ve tedavi amaçlı kişi muayene edilip gerekli müdahaleler yapılacaktır.
- **Gönüllünün sorumlulukları :**Çalışmaya dahil olmayı kabul etmesi durumunda sosyodemografik bilgileriyle ilgili sorular sorulacak ve bazı ölçekler uygulanacaktır. TMU tedavisine başlanmadan önce 2 gece, 10. TMU seansını takiben 2 gece, 20. TMU seansını takiben 2 gece, TMU tedavisi sonlandıktan 1 ay sonra 2 gece olacak şekilde ,toplamda 8 gece , her gece için yaklaşık 7 şer saat olmak üzere, hastanemiz uyku bölümünde polisomnografi tetkiki yapılması için kişinin yatışı yapılacaktır.Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre yaklaşık 2 aydır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Polisomnografi tetkiki için herhangi bir risk ve yan etki bulunmamaktadır.TMU tedavisi için olası yan etkiler: Uygulama bölgesinde hassasiyet, baş ağrısı, yüz ve çene bölgesinde hassasiyet ve ağrı, epileptik nöbet ,kasılma, bayılma

- **Risklere karşı alınan önlemler:** Yukarıda belirtilen yan etkiler tedavide sürecinde yönetilebilmektedir.

NOT: TMU tedavisine başlanmadan önce risk değerlendirme formu uygulanarak hastalar tedaviye uygunluk açısından değerlendirilmektedir, risk değerlendirme formuna göre riskli görülen veya kontraendikasyonu bulunan hastalara TMU tedavisi uygulanmamaktadır.

Risk değerlendirme formunda bulunan

-Beyin kan damarlarının tıkanması ya da beyin içi kanaması geçirilmiş olması

-Kohlear implant bulunması

-Gebelik olması

-Beyin içinde, kafatasında, baş boyun bölgesinde, yüz ve çene bölgesinde metal parçası, bağlantı maşası ya da manyetik alandan etkilenebilecek ferromagnetik bir madde varlığı

-Epilepsi (sara) hastalığının bulunması

-Kalp pili ya da kalp içi katateri varlığı

-Beyin sarsıntısı ve/veya bilinç kaybı ile sonuçlanan kafa travması öyküsünün olması

-Geçirilmiş beyin cerrahisi ameliyatı

-Şiddetli işitme problemi ya da kulak çınlamasının olması

halinde TMU tedavisi uygulanmamaktadır.

- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Uygulanabilecek herhangi bir alternatif yöntem bulunmamaktadır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** PSG tetkiki non-invaziv yöntemlerle yapılacak olup herhangi bir zarar beklenmemektedir.TMU tedavisi ile ilgili yan etkiler (Uygulama bölgesinde hassasiyet,baş ağrısı,yüz ve çene bölgesinde hassasiyet

ve ağrı, epileptik nöbet, kasılma, bayılma) tedavi sürecinde yönetilebilmektedir.

- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Çalışmaya katılmakla gönüllüler parasal yük altına girmeyecek ve gönüllülere herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllünün çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi veya çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaması.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?:** Araştırma sonuçları ile ilgili bilgi verilmeyecektir.

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Biyolojik materyal kullanılmayacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek herhangi bir risk bulunmadığı bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı,

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- *Gönüllünün; (El yazısı ile)*

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

Tarih:

- *Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)*

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

Tarih:

- *Açıklamaları yapan araştırmacının*

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm ve (telefon numarası):

İmzası:

Tarih:

EK-5: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

Görüşmecisi:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ TOPLAMA FORMU:

1. Ad-Soyad :
2. Doğum Tarihi :
3. Boy ve kilo :
4. Cinsiyet ☐ Kadın ☐ Erkek
5. Medeni Durum ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Ayrılmış/Dul
6. Çocuk ☐ Yok ☐ Varsa sayısı.....
7. Meslek :
8. Çalışma Durumu ☐ Çalışmıyor ☐ Çalışıyor ☐ Kısmi çalışıyor
9. Vardiyalı Çalışma Durumu : ☐ Yok ☐ Var
10. Eğitim durumu ☐ Yok ☐ İlkoku ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Yükseköğretim
11. Yaşadığı yer ☐ İl merkezi ☐ İlçe merkezi ☐ Köy
12. Kimle yaşıyor ☐ Aile ☐ Anne-baba ☐ Yalnız ☐ Diğer.....
13. Ekonomik Durum ☐ Geliri giderinden az ☐ Geliri gideri ile eşit ☐ Geliri giderinden fazla
14. Aylık gelir : ☐ <15000 TL ☐ 15000-30000 TL
☐ >30000 TL
15. Sigara Kullanımı ☐ Yok ☐ Varsa sayısı.....
16. Alkol Kullanımı ☐ Yok ☐ Sosyal ☐ Haftalık ☒ Günlük
17. Madde Kullanımı ☐ Yok ☐ Varsa türü ve sıklığı.....
18. Yaşam boyu psikiyatrik tanısı ☐ Yok ☐ Var.....
 - a. Varsa almakta olduğu ilaç tedavisi :
19. Özkiyım girişimi öyküsü ☐ Yok ☐ Var.....
 - a. Varsa sayısı
 - b. Varsa ne zaman gerçekleştiği
 - c. Varsa hangi şekilde yapıldığı
20. Tanı :
- a. Varsa almakta olduğu ilaç tedavisi :

**EK-6: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ
(HDDÖ)**

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ/HAM-D	TARİH					
Hasta adı soyadı:						
Görüşmeyi yapan hekim						
TÜM MADDELER İÇİN BELİRTİ YOKSA “0” PUAN						
1. DEPRESİF RUH HALİ: 1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor. 2. Kendiliğinden söylüyor. 3. Yüz ifadesi, postür, sesinden, ağlamasından anlaşılıyor. 4. Konuşma sırasında spontan belirtiyor.						
2. SUÇLULUK: 1. Kendi kendini kınama, insanları üzdüğünü sanma 2. Eski yaptıkları veya hatalarından suçluluk duyma 3. hastalığı bir cezadır, suçluluk hezeyanları 4. Görme-işitme (itham-ihbar eden) halüsinasyonları						
3. İNTİHAR: 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım şeklinde düşünme 3. İntihar düşüncesi olması veya belli eden jestler 4. Girişimde bulunmuş olma						
4. UYKUYA DALAMAMAK: 1. Yarım saat kadar 2. Gece boyunca						
5. GECE YARISI UYANMAK: 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız 2. Gece yarısı uyanmak, nedensiz olarak yataktan kalkmak						
6. SABAH ERKEN UYANMAK: 1. Erken uyanmak, sonra tekrar dalmak 2. Erken uyanmak tekrar uyuyamayıp yataktan kalkmak						
7. ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER: 1. Kendini yetersiz hissetme 2. İlgisini kaybetmiş, kendi söylüyor veya başkaları bildiriyor. 3. Harcadığı süre ve üretim azalması. Yatan hastada 3 saatten az aktivite. 4. Çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastada yardımsız hiç aktivite yoksa						
8. RETARDASYON: 1. Hafif 2. Açık 3. Görüşmek zor 4. Tam stupor						
9. AJİTASYON: 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırtıyor.						
10. PSİŞİK ANKSİYETE: 1. Subjektif gerilim ve iritabilite 2. Küçük şeylere üzülüyor. 3. Yüzünden-konuşmasından endişesi anlaşılıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.						
11.SOMATİK ANKSİYETE: 1. Hafif 2. Ilımlı 3. Şiddetli 4. Çok şiddetli						
12. GASTROİNTESTİNAL SOMATİK SEMPTOMLAR: 1. İştahsız, ancak personelin ısrarı ile yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor, şikayetleri için ilaç istiyor.						
13. GENEL SOMATİK SEMPTOMLAR: 1. Kol-bacak-sırt-başında ağırlık-ağrı,kaslarda sızlama,enerji kaybı, yorgunluk 2. Herhangi bir kesin şikayet						
14. GENİTAL SEMPTOMLAR: 1. Hafif 2. Şiddetli 3. Belirlenemeyen						
15. HİPOKONDRIAZİS: 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriak hezeyanlar						
16. ZAYIFLAMA: A. 1. Önceki hastalığına bağlı 2. Kesin kilo kaybı B. 1. Haftada 0,5 kg’ dan az 2. Haftada 0,5 kg’ dan fazla 3. Haftada 1 kg’ dan fazla						
17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ: 0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilmektedir. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime kötü yiyeceklerle, virüslere, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.						
TOPLAM PUAN :						

EK-7: PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatağa geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duydunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐	Çok iyi	☐	Oldukça iyi	☐	Oldukça kötü	☐	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐	Hiç	☐	Haftada 1'den az	☐	Haftada 1 - 2 kez	☐	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐	Hiç problem oluşturmadı	☐	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐	Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐	Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada ➔	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

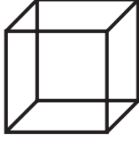
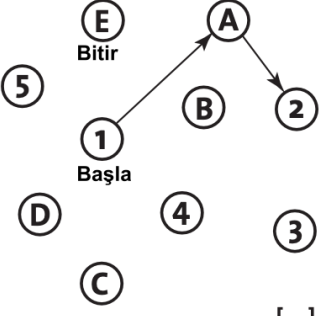
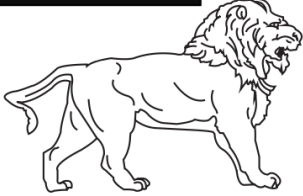
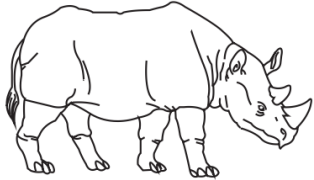
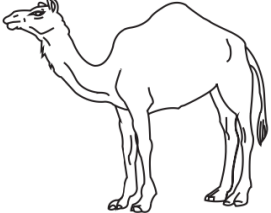
EK-8: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME (MoCA)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		 Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)	PUAN																								
		[] []		Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []	___/5																								
ADLANDIRMA																													
																													
[]		[]		[]																									
___/3																													
BELLEK		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>BURUN</td> <td>KADİFE</td> <td>CAMİ</td> <td>PAPATYA</td> <td>MOR</td> </tr> <tr> <td>1.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	1.deneme						2.deneme											
	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																								
1.deneme																													
2.deneme																													
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun		Puan yok																											
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [] 7 4 2																											
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/1																											
100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.		___/3																											
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [] Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. []																											
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın. [] _____ N ≥ 11 kelime		___/1																											
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat- cetvel																											
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>BURUN</td> <td>KADİFE</td> <td>CAMİ</td> <td>PAPATYA</td> <td>MOR</td> </tr> <tr> <td>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>Kategori ipucu</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Çoklu seçmeli ipucu</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	[]	[]	[]	[]	[]	Kategori ipucu						Çoklu seçmeli ipucu					
	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR																								
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	[]	[]	[]	[]	[]																								
Kategori ipucu																													
Çoklu seçmeli ipucu																													
Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin		___/5																											
YÖNELİM		[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir																											
___/6		___/6																											
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30		TOPLAM ___/30																											

EK-9: HASTA SAĞLIK ANKETİ-9

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9 (PHQ-9)

Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti?
(Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)

	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	0	1	2	3
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	0	1	2	3
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek	0	1	2	3
6. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	0	1	2	3
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

Hiç zorluk yaratmadı ☐	Oldukça zorluk yarattı ☐	Çok zorluk yarattı ☐	Aşırı derecede zorluk yarattı ☐
--	--	--	---

EK-10: KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐