T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA HIZLANDIRILMIŞ TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON: BİLATERAL TETA PATLAMASI İLE UNİLATERAL TETA PATLAMASI ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hakan Emre BABACAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Hakan Emre BABACAN	**Sınav tarihi:** 18 / 08 / 2025
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR - 01.02.2024	

Tezin Konusu ve Başlığı: Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması
Belirlenme Tarihi : 01.02.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (x) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Halil ÖZCAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Serap SARI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 01.02.2024 tarihli 16 numaralı oturumunda, "Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması" başlıklı tezin, Araş. Gör. Dr. Hakan Emre BABACAN tarafından, Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR'un danışmanlığında yürütülmesine karar verilmiştir. Bu çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'nun 12.09.2024 tarihli, 2024-14/04 karar numarası ile etik uygunluk onayı alınmıştır. 08.07.2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği hükümleri doğrultusunda Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı tarafından uygun olarak değerlendirilmiş ve 24.10.2024 tarih / E-68869993-000-1605049 sayı ile kayıt altına alınmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 14889 Proje ID numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
TEŞEKKÜR ..... **xii**
ÖZET ..... **xiii**
ABSTRACT ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Majör Depresif Bozukluk (MDB) 5
2.1.1. Tanım 5
2.1.2. Epidemiyoloji 7
2.1.3. Depresyon Etiyolojisi 8
2.2. Tedaviye Dirençli Depresyon Tanımı 10
2.2.1. Tedaviye Dirençli Depresyon Risk Faktörleri 11
2.2.2. Tedaviye Dirençli Depresyon Güncel Evreleme Yöntemleri 12
2.3. Tedaviye Dirençli Depresyon Farmakolojik Tedavisi 16
2.4. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Etki Mekanizması 19
2.4.1. Hedef Bölge Tespiti 22
2.4.2. Motor Eşik Tespiti 23
2.4.3. Sham (Taklit) Uygulama 24
2.5. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Endikasyonları 24
2.6. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Kontrendikasyonları 25
2.7. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Yan Etkileri 26
2.8. Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon 27
2.9. Hızlandırılmış TMS Temel Elemanları 27
2.9.1. Uyarım Frekansları 28
2.9.2. Uyarımlar Arası Süre 29
2.9.3. Eş Zamanlı Tedaviler 30
2.10. Tedaviye Dirençli Depresyonda Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Tedavi Kılavuzlarındaki Yeri 32

2.11. Teta Burst Stimülasyonu (TBS) 34
2.12. Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Tedaviye Dirençli Depresyon Tedavisindeki Yeri 35
2.13. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun İntihar Düşünceleri Üzerindeki Yeri 43
2.14. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun İnsomnia Tedavisindeki Yeri 47
2.15. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisi 52
3. GEREÇLER VE YÖNTEM 60
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 60
3.2. Katılımcılar 60
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri 61
3.2.2. Hariç Tutulma Kriterleri 61
3.3. Çalışmanın Aşamaları 62
3.4. Çalışmada Uygulanan TMS Protokolleri ve Teknikler 64
3.5. Veri Toplama Araçları 70
3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (SDV) 70
3.5.2. Maudsley Evreleme Yöntemi (MEY) 70
3.5.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) 70
3.5.4. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) 71
3.5.5. İntihar Düşünce Durumu 71
3.5.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) 72
3.5.7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) 72
3.5.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) 73
3.5.9. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) 73
3.5.10. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) 74
3.5.11. On Soruluk Yan Etki Formu 75
3.5.12. Memnuniyet Anketi 75
3.6. Takip Çizelgesi 75
3.7. Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi 76
3.8. İstatistiksel Yöntem 77
4. BULGULAR 78
4.1. Grupların Temel Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri 78

4.2. Tedavi Sırasında Katılımcılar Tarafından Alınan İlaçların Yüzdeleri ve Sayıları 81
4.3. Grupların Başlangıç Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 81
4.4. Grupların Maudsley Evreleme Yöntemi Puanına İlişkin Sonuçları 82
4.5. Grupların Depresyon Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 82
4.6. Grupların Depresyon Ölçeklerinin Yanıt-Remisyon Oranları 85
4.7. Grupların İntihar Düşüncelerine Yönelik Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçlar. 86
4.8. Grupların İntihar Düşüncesi Puanları için Remisyon Oranları 89
4.9. Grupların Anksiyete Ölçeği Puanlarına İlişkin Sonuçları 90
4.10. Grupların Anksiyete Ölçek Puanları için Yanıt-Remisyon Oranları 91
4.11. Grupların Uyku Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 92
4.12. Grupların Uyku Ölçeklerinde Remisyona İlişkin Bulguların Karşılaştırılması 101
4.13. Grupların İşlevsellik Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 102
4.14. Grupların İşlevsellik Ölçek Puanlarına Göre Remisyona İlişkin Oranları .. 103
4.15. Grupların Bilişsel İşlev Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 104
4.16. Grupların Yan Etki Durumuna İlişkin Sonuçları 111
4.16.1. Gruplarda Sırt Boyun Ağrısı Dağılımı 114
4.16.2. Gruplarda Uyarılan Bölgede Uyuşukluk Hissi Dağılımı 115
4.16.3. Gruplarda Baş Ağrısı Dağılımı 116
4.16.4. Gruplarda Kulak Çınlaması Dağılımı 117
4.16.5. Gruplarda Baş Dönmesi Dağılımı 118
4.16.6. Gruplarda Yorgunluk Dağılımı 119
4.16.7. Gruplarda Uykusuzluk Dağılımı 120
4.16.8. Gruplarda Kaygı-Huzursuzluk Dağılımı 121
4.16.9. Gruplarda Mide Bulantısı Dağılımı 122
4.16.10. Gruplarda Kusma Dağılımı 123
4.17. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Regresyon Analizi 124
5. TARTIŞMA 127
5.1. Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi 128
5.3. Maudsley Evreleme Yöntemi Puanına İlişkin Bulguların İncelenmesi 130

5.4. Depresyon Ölçeklerinden Elde Edilen Bulguların İncelenmesi 130
5.4.1. Başlangıç Depresyon Puanlarının Literatür ile Karşılaştırılması 131
5.4.2. Depresyon Şiddetindeki Yanıt ve Remisyon Oranlarının Literatürdeki Hızlandırılmış TMS Çalışmaları ile Karşılaştırılması 132
5.4.3. Depresyon Şiddetindeki Yanıt ve Remisyon Oranlarının Literatürdeki Uzun Takip Çalışmaları ile Karşılaştırılması..... 137
5.5. İntihar Düşüncesi için Elde Edilen Bulguların İncelenmesi..... 139
5.6. Uyku Ölçek Puanlarından Elde Edilen Bulguların İncelenmesi 144
5.6. Bilişsel İşlev Puanlarından Elde Edilen Bulguların İncelenmesi 147
5.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları 152
6. SONUÇLAR 156
KAYNAKLAR 158
EKLER..... 201
Ek-1 Etik Kurul Onay Formu..... 201
Ek-2. TİTCK onay 204
Ek-3. Sosyodemografik ve Klinik İzlem Veri Formu 206
Ek-4. Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.)..... 209
Ek-5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) 211
Ek-6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği Puanlama Talimatı ve Tanımlar 213
Ek-7. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi..... 218
Ek-8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi 219
Ek-9. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği..... 220
Ek-10. Memnuniyet Anketi 221
Ek-11. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu..... 222

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. MDB için Risk Faktörlerine Örnekler 7
Tablo 2. Evreleme Modelleri 12
Tablo 3. Thase-Rush Evrekeme Modeli 13
Tablo 4. Maudsley Evreleme Yöntemi Puanlaması 15
Tablo 5. Hızlandırılmış TMS Temel Elemanları 28
Tablo 6. CANMAT-2023 TMS Önerileri 33
Tablo 7. aTMS kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının Özellikleri 36
Tablo 8. aTMS Kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının TMS Parametreleri . 38
Tablo 9. aTMS Kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının Ölçek Yorumları 40
Tablo 10. İntihar Düşüncesine Uygulanan aTMS Çalışmalarının Özellikleri 45
Tablo 11. İntihar Düşüncesine Uygulanan aTMS Çalışmalarının Değerlendirilmesi 46
Tablo 12. Hafif Şiddet ve Üzerinde Depresif Duygu Durum Gösteren Hastalarda TMS'nin Uyku Kalitesine Yönelik Çalışmaların Özellikleri 50
Tablo 13. Hafif Şiddet ve Üzerinde Depresif Duygu Durum Gösteren Hastalarda TMS'nin Uyku Kalitesine Yönelik Çalışmaların Sonuçları 51
Tablo 14. Bilişsel Kontrolü İnceleyen TMS Çalışmalarının Özellikleri 58
Tablo 15. Bilişsel Kontrolü İnceleyen TMS Çalışmalarının Sonuçları 59
Tablo 16. Uygulama Protokolleri 69
Tablo 17. Maudsley Evreleme Yöntemi Değerlendirmesi (351) 70
Tablo 18. HAM-A Değerlendirmesi 72
Tablo 19. UŞİ Değerlendirmesi 73
Tablo 20. KİDÖ Değerlendirmesi 75
Tablo 21. Takip Çizelgesi 76
Tablo 22. Katılımcılara Ait Sosyodemografik Özellikler ile Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması 78
Tablo 23. Katılımcılara Ait Klinik Özellikler ile Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması 79
Tablo 24. Çalışma sırasında katılımcılar tarafından alınan ilaçların sayıları ve yüzdeleri 81
Tablo 25. Grupların Başlangıç Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları 81

Tablo 26. Çalışma Grupları ile Tedaviye Dirençli Depresyon İçin Direnç Evreleme Puanının Karşılaştırılması 82
Tablo 27. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde MADRS Puanlarının Karşılaştırılması 82
Tablo 28. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-D Puanlarının Karşılaştırılması 83
Tablo 29. MADRS Puanındaki Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 85
Tablo 30. HAM-D Puanındaki Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 85
Tablo 31. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde MADRS 10. Madde Puanlarının Karşılaştırılması 86
Tablo 32. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-D 3. Madde Puanlarının Karşılaştırılması 87
Tablo 33. MADRS 10. madde Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 89
Tablo 34. HAM-D 3. madde Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 89
Tablo 35. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-A Puanı Karşılaştırılması ... 90
Tablo 36. HAM-A Puanındaki Tedaviye Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 91
Tablo 37. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Pitsburg Uyku Kalite İndeksi ve 7 Bileşeninin Karşılaştırılması 92
Tablo 38. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Uykusuzluk Şiddet İndeksi Karşılaştırılması 100
Tablo 39. PUKİ Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması..... 101
Tablo 40. Uykusuzluk Şiddet İndeksi Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması 102
Tablo 41. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Puanının Karşılaştırılması 102
Tablo 42. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Puanındaki Düzelmenin Gruplara Göre Karşılaştırılması 103

Tablo 43. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği Puanının Karşılaştırılması 104
Tablo 44. Gruplarda İzlenen Yan Etki Oranları 111
Tablo 45. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Toplam Yan Etki Puanının Karşılaştırılması 112
Tablo 46. Gruplarda Sırt Boyun Ağrısı Dağılımı 114
Tablo 47. Gruplarda Uyarılan Bölgede Uyuşukluk Hissi Dağılımı 115
Tablo 48. Gruplarda Baş Ağrısı Dağılımı 116
Tablo 49. Gruplarda Kulak Çınlaması Dağılımı 117
Tablo 50. Gruplarda Baş Dönmesi Dağılımı 118
Tablo 51. Gruplarda Yorgunluk Dağılımı 119
Tablo 52. Gruplarda Uykusuzluk Dağılımı 120
Tablo 53. Gruplarda Kaygı-Huzursuzluk Dağılımı 121
Tablo 54. Gruplarda Mide Bulantısı Dağılımı 122
Tablo 55. Gruplarda Kusma Dağılımı 123
Tablo 56. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Regresyon Analizi 124

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Amerikan Psikiyatri Birliği, MDB Tedavisinde TMS Önerileri 32
Şekil 2. Çalışma Şeması..... 63
Şekil 3. TMS Cihazı..... 64
Şekil 4. AFEC-03-100-C cooled angulated figure-of-eight coil, 100 mm 64
Şekil 5. Tedavi Uygulama Noktasının Belirlenmesi 66
Şekil 6. Temsili TMS Uygulaması-sol DLPFK..... 67
Şekil 7. Temsili TMS Uygulaması-sağ DLPFK 67
Şekil 8. Temsili Sham TMS Uygulaması 68
Şekil 9. iTBS Uyarım Parametreleri..... 68
Şekil 10. cTBS Uyarım Parametreleri 69
Şekil 11. MADRS..... 84
Şekil 12. HAMD..... 84
Şekil 13. MADRS 10. madde (İD) 88
Şekil 14. HAMD 3. madde (İD) 88
Şekil 15. HAMA..... 91
Şekil 16. Uyku Kalitesi..... 96
Şekil 17. Uyku Latansı..... 96
Şekil 18. Uyku Süresi 97
Şekil 19. Uyku Verimliliği..... 97
Şekil 20. Uyku Bozukluğu..... 98
Şekil 21. Uyku İlaçları 98
Şekil 22. Gündüz İşlev Bozukluğu 99
Şekil 23. PUKİ Toplam Puanı 99
Şekil 24. UŞİ Toplam Puanı 101
Şekil 25. KİDÖ Toplam Puanı..... 103
Şekil 26. Görsel Mekansal/Yönerici İşlevler Puanı..... 107
Şekil 27. Adlandırma Puanı 108
Şekil 28. Dikkat Puanı 108
Şekil 29. Sözel Akıcılık ve Cümle Tekrarı Puanı 109
Şekil 30. Soyut Düşünme Puanı 109
Şekil 31. Gecikmeli Hatırlama Puanı..... 110

Şekil 32. Yönelim Puanı 110
Şekil 33. MoCA Toplam Puanı 111
Şekil 34. Yan Etki Sayısı 113
Şekil 35. Yan Etki Puanı 113

KISALTMALAR DİZİNİ

ACC : Anterior Singulat Korteks
acTBS : Hızlandırılmış Sürekli Teta Patlaması Uyarımı
aiTBS : Hızlandırılmış Aralıklı Teta Burst Stimülasyonu
APA : Amerikan Psikiyatri Birliği
APB : Abductor Pollicis Brevis
aTBS : Hızlandırılmış Teta Patlaması Uyarımı
aTMS : Hızlandırılmış TMS
BDÖ : Beck Depresyon Ölçeği
BİDÖ : Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği
BKA : Bilişsel Kontrol Ağı
C-SSRS : Kolombiya İntihar Ciddiyet Derecelendirme Ölçeği
cTBS : Sürekli Teta Patlaması Uyarımı
DLPFK : Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5 : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
dTMS : Deep TMS
EEG : Elektroensefalografi
EKT : Elektro Konvülsif Terapi
EMG : Elektromiyografi
FDA : Food And Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
GABA : Gama Amino Bütirik Asit
HAM-A : Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAM-D : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17
İD : İntihar Düşüncesi/Düşünceleri
İKAP : İkinci Kuşak Antipsikotik
İME : İstirahat Motor Eşiği
İST : İz Sürme Testi
iTBS : Aralıklı Teta Patlaması Uyarımı
KİDÖ : Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği
MADRS : Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği

MAOİ : Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MDB : Major Depresyon Bozukluğu
MEY : Maudsley Evreleme Yöntemi
MGH : Massachusetts General Hospital Evrelemesi
MoCA : Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
NMDA : N-Metil-D-Aspartik Asit
OKB : Obsesif-Kompulsif Bozukluk
PUKİ : Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma
rTMS : Tekrarlayan Transkranial Manyetik Stimülasyon
SDV : Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu
sgACC : Subgenual Anterior Singulat Korteks
SNGİ : Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
SNT : Stanford Nöromodülasyon Terapisi
SSGİ : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STAR*D : Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression
T3 : Triiyodotironin
TAD : Trisiklik Antidepresana
TBS : Teta Patlaması Uyarımı
TDD : Tedaviye Dirençli Depresyon
TMS : Transkranial Manyetik Stimülasyon
TRD : Treatment Resistant Depression
TRM : Thase-Rush Modeli
UŞİ : Uykusuzluk Şiddeti İndeksi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca gelişimime katkıda bulunan, bu tezin seçiminden hazırlanmasına, tüm aşamalarına katkısını sunan ve her daim arkamda olduğunu hissettiğim hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ömer Faruk Uygur'a,

Uzmanlık eğitimim için her türlü fedakarlığı gösteren hocalarım Sayın Prof. Dr. Halil Özcan, Doç. Dr. Hacer Akgül Ceyhun, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Tuygar Okutucu'ya ve manen yanımda olduğunu her daim hissettiğim kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap Sarı'ya, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniğindeki kıymetli hocam ve ağabeyim Prof. Dr. Erdem GÜRKAŞ'a,

Rotasyon yaptığım sürede eğitime katkıda bulunan hocalarıma ve Atatürk Üniversitesi Psikiyatri ve Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalında beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarım ve Faruk Dalmaz, Mehmet Karaca ve Fahri Köklü'ye,

Kıymetli dost ve meslektaşlarım M. Enes SOLAKOĞLU, Abdülhamit SAĞLAM, Metin ASILEREN, Murat ERTEN, M. Emin ÖZHAN, Özgür ESMERAY, Samet ALKAN ve rahmetli İsmail ALKAN kardeşime,

Varlıkları ve dualarıyla doğduğum günden beri yanımda olan baştacımız muhterem pederim Doç. Dr. Adem BABACAN hocama, kıymetli validem Hafize hanım ve canım ablam Hümeyra hanım ve ailesine, fedakar annemiz Esme hanıma,

Bu süreçte desteklerini her vakit hissettiğim, onlara ayıramadığım kıymetli vakitlerinden feragat eden refika-i hayatım, ruh-u canım zevcem Şule hanım ve babalık duygusunu yaşamama vesile olan kerimelerim Meryemnur ile Zeynepnur hanımlara ve mahdumum Abdullah efendiye,

Fotoğraflar için Murat ve Şener beylere,

En kalbî duygularımla şükranlarımı sunarım.

Dr. Hakan Emre BABACAN

ÖZET

Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması

Amaç: Tedaviye dirençli depresyon (TDD), majör depresif bozukluğun en ağır alt tiplerinden biri olup mevcut tedavilere yetersiz yanıt ile karakterizedir. Hızlandırılmış transkraniyal manyetik stimülasyon (aTMS) ve özellikle teta burst stimülasyon (TBS) protokolleri, son yıllarda TDD tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, bilateral TBS (iTBS + cTBS) ile unilateral TBS (iTBS + sham-cTBS) uygulamalarının etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Kasım 2024–Nisan 2025 tarihleri arasında çift-kör, randomize ve sham-kontrollü olarak yürütülmüştür. DSM-5 tanı ölçütlerine göre TDD tanısı almış 50 hasta iki gruba randomize edilmiştir. A grubuna bilateral aTBS, B grubuna sham kontrollü aTBS uygulanmış; her iki gruba iki hafta boyunca günde beş seans olmak üzere toplam 50 seans tedavi verilmiştir. Klinik değerlendirmeler MADRS, HAM-D, HAM-A, MoCA, PUKİ, UŞİ ve KİDÖ ölçekleri ile başlangıçtan 14. haftaya kadar gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Her iki grupta depresyon ve anksiyete belirtilerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak B grubunda daha hızlı yanıt ve yüksek erken dönem remisyon oranları saptanmıştır (2. haftada yanıt: %100; 6. haftada remisyon: %83,3). İntihar düşüncesi her iki grupta belirgin şekilde azalmış, B grubunda daha erken iyileşme gözlenmiştir. Uyku kalitesi, bilişsel işlevler ve genel işlevsellik her iki grupta anlamlı düzeyde iyileşmiştir. En sık yan etkiler halsizlik, baş ağrısı ve uygulama bölgesinde parestezi olup ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bilateral ve unilateral aTBS protokollerinin TDD tedavisinde etkili, güvenli ve tolere edilebilir olduğu; unilateral aTBS'nin kısa vadede daha hızlı klinik yanıt sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bilateral TMS, hızlandırılmış transkraniyal manyetik stimülasyon, sham tms, tedaviye dirençli depresyon, teta burst stimülasyon

ABSTRACT

Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression Patients: Comparison of Bilateral Theta Burst and Unilateral Theta Burst Efficacy

Aim: Treatment-resistant depression (TRD) represents a severe subtype of major depressive disorder characterized by inadequate response to standard pharmacotherapies. Accelerated transcranial magnetic stimulation (aTMS), particularly theta burst stimulation (TBS) protocols, has emerged as a promising therapeutic strategy. This study aimed to compare the efficacy, safety, and tolerability of bilateral TBS (iTBS + cTBS) versus unilateral TBS (iTBS + sham-cTBS) in patients with TRD.

Methods: This double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial was conducted between November 2024 and April 2025. Fifty patients meeting DSM-5 criteria for TRD were randomly assigned to receive either bilateral aTBS (left DLPFC iTBS at 90% RMT + right DLPFC cTBS at 80% RMT) or unilateral aTBS (left DLPFC iTBS + right DLPFC sham-cTBS). Both groups underwent 50 sessions over two weeks (five sessions/day). Clinical outcomes were assessed using the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI), and Brief Functioning Assessment Scale (BFAS) from baseline to week 14.

Results: Both groups demonstrated significant reductions in depressive and anxiety symptoms. However, the unilateral aTBS group exhibited faster and greater early clinical response, achieving a 100% response rate at week 2 and higher remission at week 6 (83.3% vs. 65.4%). Suicidal ideation decreased markedly in both groups, with earlier improvement in the unilateral group. Sleep quality, cognitive performance, and functional outcomes improved significantly across both groups. The most common adverse events were fatigue (52%), headache (48%), and scalp discomfort (40%), with no serious adverse events reported.

Conclusions: Both bilateral and unilateral accelerated TBS protocols are effective, safe, and well-tolerated in TRD. Unilateral aTBS may provide a more rapid clinical benefit, particularly in early treatment phases.

Keywords: Accelerated transcranial magnetic stimulation, bilateral stimulation, theta burst stimulation, treatment-resistant depression, unilateral stimulation

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık olarak %3,8'i majör depresif bozukluk (MDB) yaşadığı tahmin ediliyor (1). COVID-19 pandemisinin ilk yılında, anksiyete ve depresyonun küresel görülme sıklığının yaklaşık %25 oranında yükseldiği, DSÖ'nün yayınladığı raporda bildirilmiştir(2). Son otuz yıl içerisinde depresyon insidansında küresel ölçekte yaklaşık %50 oranında bir artış gözlemlenmiş olup, günümüzde her yaştan yaklaşık 300 milyon kişinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmektedir (3). DSÖ'ye göre MDB'nin, 2030 yılına kadar küresel hastalık yükünün başlıca nedeni olması beklenmektedir (1). MDB oldukça yaygın bir hastalık olmakla birlikte; sosyal ve mesleki bozulmaya, yaşam kalitesinin düşmesine ve intihar nedeniyle ölüm riskinin artmasına neden olur(4). Her yıl dünya genelinde 700.000'den fazla insan intihar ile kendi yaşamına son veriyor (5). Bu durum, 15-30 yaş arası bireyler için intiharı, en yaygın dördüncü ölüm nedeni haline getiriyor (5). Özellikle 15-30 yaş grubunda intihar; trafik kazaları, bulaşıcı hastalıklar ve şiddetten sonra dördüncü en yaygın ölüm nedenidir (5). 2019'da her 100 ölümden birinden fazlası (%1,3) intihar sonucu gerçekleşmiştir (6). İntiharın önlenmesine yönelik kapsamlı ve koordineli bir müdahale; intihar trajedisinin hayatlara mal olmaya devam etmemesini ve sevdiklerini kaybetme veya intihar girişimleri yoluyla milyonlarca kişiyi etkilemesinin önüne geçmek için kritik önem taşımaktadır (6). MDB için birinci basamak tedavi seçenekleri genellikle antidepresan ilaçlar ve bilişsel davranışçı terapi gibi psikoterapötik müdahaleleri içermektedir (7). MDB'de mevcut tedavi seçenekleri değişken düzeyde etkinlik göstermekte olup, hastaların önemli bir bölümü tedaviye dirençli kalmaktadır (8). MDB nedeniyle tedavi alan bireylerin yaklaşık üçte biri, ikiden fazla kanıta dayalı antidepresan tedaviye rağmen yeterli yanıt alamamaktadır (9–11). Bu durum STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) adlı çalışmada uygulanan dört aşamalı yoğun tedavi yaklaşımında da doğrulanmıştır (12). Yeterli süre ve uygun dozda uygulanan en az iki antidepresan tedaviye klinik olarak anlamlı bir yanıt alınamaması TDD şeklinde tanımlanır (10). TDD tedavisinde elektro konvülsif terapi (EKT), tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), manyetik nöbet terapisi, derin beyin stimülasyonu ve vagus siniri stimülasyonu gibi çok sayıda beyin stimülasyon tedavisi yöntemi araştırılmış ve

uygulanmıştır. Bunlar ilk basamak tedaviler olmayıp çeşitli farmakoterapi ve/veya psikoterapi denemelerinin etkisiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır(13,14). Etkinliği çalışmalarla ortaya konmuş olan rTMS'nin (15) klinik kullanımı giderek artıyor olsa da tedavi etkinliği konusunda bazı sınırlılıklar bildirilmektedir. Yakın dönemde yapılan bir meta-analiz çalışmasında, farmakoterapiye ek olarak uygulanan rTMS tedavisinin TDD hastalarında %49 oranında klinik yanıt sağladığı belirtilmiştir (16). Bu yanıt oranını artırmak ve hızlı sonuç almak amacıyla; uygulama protokolü, hedeflenen kortikal alan ve bobin tipi gibi çeşitli parametrelerin optimize edilmesine yönelik araştırmalar yürütülmektedir. Sol ve/veya sağ dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) uygulanan rTMS, TDD hastaları için umut vadeden alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (8). rTMS, kafa derisine yüzeysel olarak yerleştirilen manyetik bir bobinden elektrik akımı geçirmeyi içerir ve nöronal dokuyu uyarmak için kafa derisinden, kafatasından ve meninkslerden geçen yüksek yoğunluklu bir manyetik alan üretir (17). Aynı beyin bölgesinin tekrarlanan yüksek frekanslı uyarımı, uzun vadeli güçlenme (18,19) olarak bilinen bir süreç yoluyla sinapsların güçlenmesine ve işlevsel bağlantıda değişikliklere neden olur (18,20). Sol DLPFK'ya uygulanan rTMS; TDD için Sağlık Kanada (2002), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) (2008) ve Avrupa Birliği ile Avustralya'daki eşdeğer kurumlar tarafından onaylanmış noninvaziv bir beyin stimülasyon tekniğidir (14). Yakın zamanda FDA tarafından onaylanan ve iTBS olarak bilinen daha etkili bir rTMS formu, rTMS tedavi seanslarının süresini önemli ölçüde kısaltarak 37 dakikadan 3 dakikaya indirmiştir (21) ve eşdeğer antidepresan yanıtlar üretmektedir (22,23). FDA onaylı rTMS ve iTBS seansları 6 hafta boyunca günlük 600 atımlık uyarım seanslarını içerir (22). iTBS protokolüne ek olarak, sağ DLPFK'ya uygulanan cTBS de TDD hastalarında terapötik etkinlik göstermiştir (24). Serebral korteks üzerinde inhibitör etki oluşturması nedeniyle, cTBS protokolü özellikle depresyon ve anksiyete semptomlarının kontrol altına alınması açısından artan şekilde araştırma konusu olmaktadır (25). TMS tedavisinin ekonomik ve zamansal yükünü azaltmak amacıyla, daha yüksek doz içeren ve günde birden fazla seansın uygulandığı yoğunlaştırılmış (hızlandırılmış) tedavi protokolleri geliştirilmiştir (26). Hızlandırılmış TMS protokolleri 2010 yılından bu yana başarıyla uygulanmakta olsa da (27) son yıllarda yapılan protokol güncellemeleriyle antidepresan etkinlik açısından dikkate değer

ilerlemeler sunmuştur. Özellikle Stanford Nöromodülasyon Terapisi (SNT) olarak adlandırılan bir TMS protokolü, dört haftalık takip süresinde %64,3 oranında klinik yanıt bildirilmesiyle dikkat çekmiştir (28). Bu hızlandırılmış protokol, beş gün boyunca günde 10 kez, her biri 1800 atım içeren iTBS seanslarının, sol DLPFK'ya 50 dakikalık aralıklarla uygulanmasını içermektedir. Bu uygulamanın, toplamda 30 standart iTBS seansına (600 atım/seans) veya yaklaşık altı haftalık geleneksel rTMS tedavisine eş değer güçte olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmalar, iTBS ve cTBS etkinliğinin; tedavi seanslarının hızlandırılarak uygulanması, daha yüksek toplam atım dozları ile geliştirilebileceğini göstermektedir (30,31). Ayrıca TMS'nin ciddi advers etkileri bulunmayan, güvenli bir nöromodülasyon yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır (32). TMS uygulamalarında en sık bildirilen advers olay, hastaların yaklaşık dörtte birinde gözlenen baş ağrısıdır. Nadir olarak görülmesine karşın, literatürde TMS ile ilişkili en ciddi advers olay epileptik nöbetler olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler TMS'nin bilişsel işlevler üzerinde olumsuz bir etkiye yol açmadığını göstermektedir (32,33). Bu çalışma, en az 8 hafta yeterli dozda antidepresan kullanan TDD tanısı konan 50 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların 2 gruba randomize olarak ayrılmasıyla çift-kör ve sham kontrollü olarak sürdürüldü. Yirmibeş kişilik hasta grubunun (A grubu) sol DLPFK'ya 5 Hz frekanslı günde 5 sefer toplam 50 Seans iTBS ile sağ DLPFK'ya 5 Hz frekansında günde 5 sefer cTBS uygulandı. Diğer 25 kişilik hasta grubuna (B grubu) sol DLPFK'ya 5 Hz frekanslı günde 5 sefer toplam 50 Seans iTBS ile sağ DLPFK'ya 5 Hz frekansında günde 5 sefer sham cTBS uygulandı. Tüm hastaların depresyon şiddeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon ölçeği (MADRS) ile takip edilecektir. İntihar şiddetleri HAM-D 3. soru ve MADRS 10. Soru ile takip edilecektir. Bunun yanında depresyonda bozulması muhtemel "dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim" gibi süreçleri ölçmek amacıyla MoCA testi uygulanacaktır. Ayrıca Hamilton Anksiyete Ölçeği, PUKİ, UŞİ, KİDÖ, TMS yan etki formu, Tedaviden Memnuniyet Anketi uygulanacaktır. Çalışmamızda, orta ila şiddetli intihar düşüncesi olan TDD hastalarında bilateral hızlandırılmış TBS'nin (aTBS) (sol DLPFK'ya uygulanan iTBS ve sağ DLPFK'ya uygulanan cTBS) klinik etkinliğini unilateral (sol DLPFK'ya uygulanan iTBS ve sağ DLPFK'ya uygulanan sham-cTBS)

ile karşılaştırdık. Depresyon ve depresyon sonunda ortaya çıkan intihar düşünceleri, anksiyete, insomnia, bilişsel bozulma ve işlevsellikteki kayıplar üzerindeki terapötik etkilerini araştırdık. Elde edilen bulgular doğrultusunda, depresyon ve intihar davranışlarına yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ile bilişsel işlevlerdeki bozulmaların iyileştirilmesine sham kontrollü bu çalışmayla katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Bu çalışma aynı zamanda bilateral ve unilateral aTBS uygulamanın ilk karşılaştırmasını temsil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk (MDB)

2.1.1. Tanım

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayımladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5, 2013) (34) 'e göre MDB; en az iki hafta süren çökkün duygudurumun yanı sıra, ilgi ya da zevk almada belirgin azalma, bilişsel işlevlerde bozulma, uyku ve iştah düzeninde değişiklikler gibi semptomlardan oluşan dokuz maddelik bir belirti listesinden en az beşinin mevcut olmasıyla tanımlanır. Bu belirtilerden en az biri çökkün duygudurum ya da ilgi/zevk kaybı olmalıdır:

DSM-5 Kriterlerine Göre MDB Tanı Ölçütleri (34)

1. Günün büyük kısmında süren, kişinin kendisi tarafından bildirilen ya da çevresindekiler tarafından gözlemlenen neredeyse her gün hissedilen çökkün bir ruh hali.
2. Daha önceden keyif alınan faaliyetlere karşı belirgin düzeyde ilgi azalması veya zevk alamama.
3. Diyet yapılmaksızın belirgin kilo kaybı veya kilo artışı; ya da iştahta ciddi değişiklikler.
4. Uyku düzeninde bozulma: uykusuzluk (insomnia) ya da aşırı uyku hali (hipersomnia).
5. Gözle görülebilecek düzeyde psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon.
6. Enerji azlığı ya da sürekli yorgunluk hissi.
7. Değersizlik düşünceleri ya da aşırı, uygunsuz suçluluk duyguları.
8. Dikkat toplamada güçlük, düşünceleri toparlamada zorlanma veya karar vermede belirgin zorluk.
9. Ölüm düşüncelerinin sıklaşması, tekrarlayan intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da plan yapma.

Bu bulguların bireyde klinik açıdan önemli bir sıkıntıya neden olması veya mesleki, sosyal ya da diğer yaşam alanlarında işlevsellikte bozulmaya neden olması

gerekir. Ayrıca bu belirtiler, herhangi bir madde kullanımı ya da medikal bir durumla açıklanamamalıdır (34).

MDB; sıklıkla kronik seyirli, epizotlarla giden, sık tekrarlayan ruhsal bir hastalıktır. İlk depresyon atağının ardından yaşam boyu tekrar eden epizotlar ise klinik açıdan önemli bir sorun oluşturmaktadır(35). Yapılan çalışmalara göre, ilk depresif epizodu takiben nüks oranı yaklaşık %50, ikinci epizottan sonra %70 ve üçüncü epizottan sonra ise %90 civarındadır(36). Tekrarlayan depresif epizotlarda tedaviye yanıtın azaldığı ve hastalığın daha dirençli bir profille seyrettiği gözlemlenmiştir (37). Hastalığın erken dönemlerinde sağlanan tedavi yanıtı genellikle daha olumlu iken, vakaların yaklaşık dörtte birinde depresyonun kronikleştiği ve kalıcı bir klinik tabloya dönüştüğü rapor edilmiştir (38,39)**.**

MDB'nin en ciddi sonuçlarından biri yaşamı tehdit eden intihar gerçeğidir. Literatür incelendiğinde; MDB'li hastaların yaklaşık %30'unun yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu(40), intihar girişim sıklığının tedaviye cevap veren MDB hastalarına oranla TDD'li hastalarda iki kat daha yüksek olduğu(41), MDB tanısı almış bireylerin yaklaşık %3–4'ünün intihar nedeniyle yaşamını yitirdiği (42) ve intihara bağlı ölüm oranında MDB hastalarının genel popülasyona kıyasla yaklaşık 20 kat daha yüksek riskte olduğu gösterilmiştir (43).

MDB, hem fiziksel hem de psikiyatrik birçok hastalığın gelişimi açısından önemli bir risk faktörü **(Tablo.1)** olup (44,45) hastalıkların klinik seyrini kötüleştirdiği bilinmektedir(46). Kendisine atfedilen sosyoekonomik yükle küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (44,45).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tablo 1. MDB için Risk Faktörlerine Örnekler[46]

A. Statik, değiştirilemeyen risk faktörleri	B. Dinamik, potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri
1. Kadın cinsiyeti	1. Kronik ve psikiyatrik olmayan tıbbi hastalıklar
2. Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	2. Psikiyatrik komorbiditeler, özellikle anksiyete bozuklukları
3. Eşin ölümü	3. Alkol ve madde kullanım bozuklukları
4. Olumsuz çocukluk olayları/ kötü muamele öyküsü	4. Uykusuzluk, gece vardiyasında çalışma 5. Hormonal değişiklik dönemleri (örn. ergenlik, hamilelik, doğum sonrası ve perimenopoz) 6. Yakın zamanda yaşanan stresli yaşam olayları 7. İş gerginliği/gelir eşitsizliği 8. Yas 9. Akran mağduriyeti/zorbalık/siber zorbalık 10. Cinsiyet disforisi 11. Hareketsiz yaşam tarzı/ekran süresi

MDB, dünya genelinde yetişkinlerin genel nüfusunda oldukça yaygındır. Dünya Bankası tarafından düşük-orta-yüksek gelirli olarak sınıflandırılan 21 ülkede Thornicroft ve arkadaşlarınca yürütülen bir çalışmada MDB'nin 12 aylık yaygınlığının %5 olduğu gösterilmiştir (47). Yaşam boyu yaygınlığı ise yaklaşık %12 olup kaynak bakımından zengin ülkelerde (ABD ve Avrupa) bu oran yaklaşık yüzde 18 ve kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde (örneğin Çin Halk Cumhuriyeti, Meksika ve Brezilya) ise yaygınlık oranı yüzde 9'dur (48).

Hastalık genellikle genç erişkinlik döneminde (yaklaşık 20–40 yaş) başlamaktadır ve yaşamın en üretken döneminde bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkilemektedir (49,50).

Her ne kadar depresyonun yaygınlık oranları ülkeler arasında değişkenlik gösteriyor olsa da kadınlarda erkeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek prevalansa

sahip olduğu, farklı coğrafi bölgelerde yürütülen çalışmalarla tutarlı biçimde ortaya konmuştur (51).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığına ilişkin en güncel veriler, 2019 yılında gerçekleştirilen “Türkiye Ruh Sağlığı Profili-2” adlı çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, toplumun yaklaşık %10’unun yaşamları boyunca en az bir kez MDB epizodu geçirdiğini ortaya koymaktadır. Son 12 ay içerisindeki depresyon prevalansı ise %6-8 olarak hesaplanmış olup analiz edilen tüm psikiyatrik bozukluklar arasında en yüksek yaygınlığa sahip hastalığın MDB olduğu bildirilmiştir (52).

2.1.3. Depresyon Etiyolojisi

Depresyon tanısı almış bireylerin beyinlerine ait nörogörüntüleme, nörofizyolojik ve hemodinamik bulgular; depresyonun oluşum sürecinde yer alan belirli beyin bölgelerinde yapısal ve işlevsel değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu bölgeler arasında DLPFK, subgenual singulat girus ve limbik çekirdek yapılar öne çıkmaktadır (53). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, yalnızca farklı beyin bölgelerinin elektriksel aktivitesinin değil, aynı zamanda bu bölgelerin işlevsel bütünlüğünün de depresyon sırasında bozulduğunu ortaya koymuştur. Yakın-kızılötesi spektroskopi (NIRS) çalışmaları, belirli beyin bölgelerinin metabolik aktivitelerinin depresyonda değiştiğini göstermektedir(54). Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan araştırmalar ise, prefrontal kortekste serotonerjik reseptörlerde bozulma (55) ve glukoz metabolizmasında lokal disfonksiyon (56) olduğunu göstermiştir. Ayrıca depresyon durumunda kortikal uyarılabilirliğin genel olarak azaldığı bildirilmiştir (57). Bu nedenle, bu bozulmayı hedefleyen temel tedavi yaklaşımlarından biri, serebral korteksin uyarılabilirliğini artırmaya yöneliktir (58).

Son on beş yılda, MDB’nin nöral temellerini araştıran çalışmalar, belirli beyin bölgelerindeki işlevsel bozuklukları tanımlamaktan ziyade, depresyonla ilişkili içsel nöral ağların bütüncül incelenmesine yönelmiştir (59). Bu içsel nöral ağlardan biri olan bilişsel kontrol ağı (BKA); DLPFK, anterior singulat korteks (ACC) ve pariyetal korteks gibi yapıları içermektedir (60–62). BKA’nin temel işlevi, bireyin içsel hedefleri doğrultusunda dikkatini görevle ilişkili uyaranlara yönlendirmek ve görevle ilgisiz olanları baskılamak yoluyla bilişsel süreçleri ve davranışları düzenlemektir

(63,64). Majör depresyon hastalarında bu ağın bağlantısallığında azalma gözlenmekte ve bu durum dikkat sürekliliğinde bozulma ile olumsuz duygulanımın baskılanmasında yetersizlikle sonuçlanmaktadır (65–67). Artan sayıda bulgu, BKA'nin olumlu ve olumsuz duyguların düzenlenmesinde, limbik yapılarla kurduğu dolaylı bağlantılar aracılığıyla rol aldığını göstermektedir (68).

Bu bağlantıların merkezi bileşenlerinden biri olan subgenual anterior singulat korteks (sgACC), bilişsel ve duygusal ağlar arasında bir nöral kavşak işlevi görmektedir (69–71). sgACC, başta amigdala olmak üzere limbik sistemin çeşitli yapılarıyla yoğun bağlantılara sahiptir (72–74) ve duygusal işlemleme süreçlerine katılan geniş bir beyin ağının parçası olarak görev yapmaktadır (59,75,76). Ayrıca, sgACC'nin bu duygusal ağlardan aldığı bilgileri BKA'nin frontal kortikal alanlarına ilettip duygudurum düzenleyici mekanizmaları devreye soktuğu düşünülmektedir (67,77,78).

MDB hastalarında, DLPFK ve subgenual anterior singulat korteks (sgACC) bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormalliklerin tutarlı biçimde gözlendiği bildirilmektedir (68). MDB ile ilişkili olarak sgACC bölgesinde belirgin bir hiperaktivite saptanmakta ve etkili tedavi süreci sonrasında bu aşırı aktivitenin normal düzeylere gerilediği gösterilmektedir (20,79,80). Buna karşılık, DLPFK bölgesinde azalmış aktivite düzeyleri tespit edilmiş ve bu bölgenin işlevinin yeniden düzenlenmesinin antidepresan etki oluşturduğu öne sürülmüştür (81,82). Bu nörobiyolojik bulgular neticesinde hem sol hem de sağ DLPFK, TMS gibi noninvaziv nörostimülasyon yaklaşımlarında hedef alan olarak yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır (27,83–86).

Fox ve arkadaşları, sol DLPFC ile sgACC bölgeleri arasında istirahat halinde doğal bir antikorelasyon bulunduğunu ve bu karşıt ilişkinin depresyon hastalarında daha belirgin hâle geldiğini öne sürmüştür (20). Bu görüşle uyumlu olarak, Baeken ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, tedaviye yanıt veren hastalarda, TMS öncesinde DLPFK–sgACC bağlantısında daha güçlü bir antikorelasyon gözlenmiş ve remisyon sonrasında ise bu bağlantının normalleştiği bildirilmiştir (80).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yürütülen çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Özellikle geç başlangıçlı depresyon tanısı alan bireylerde, hem yürütücü işlevleri içeren görevler sırasında hem de istirahat halinde, DLPFK ile dorsal anterior singulat korteks (dACC) arasındaki fonksiyonel bağlantının azaldığı gösterilmiştir (87,88).

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, DLPFK ile sgACC arasındaki ilişkide gözlenen bozulmanın, MDB'nin nörobiyolojik etiyolojisinde yer alan önemli bir faktör olduğu ve söz konusu bağlantının depresyona özgü potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmektedir (68).

2.2. Tedaviye Dirençli Depresyon Tanımı

Farmakolojik ve klinik tedavi seçeneklerinin sayısındaki artışa rağmen, MDB'nin tedavisi hâlâ büyük ölçüde deneyime dayalıdır ve tedaviye verilen yanıt bireyler arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (89,90). MDB hastalarında mevcut standart birinci basamak antidepresanlarla gerçekleştirilen iki veya daha fazla farmakolojik tedaviye rağmen tam remisyon sağlanamamaktadır (91). Yaklaşık %30-55'inde tedaviye yeterli düzeyde yanıt gözlenmemekte ve tedavisi karmaşık bu süreç TDD olarak tanımlanmaktadır (11,92).

TDD'li hastaların önemli bir kısmında sağlanan remisyon uzun süreli olmamakta ve antidepresan tedavi sonrasında bir yıl içinde hastaların yaklaşık %80'inde nüks görülmektedir (93). Bu nedenle, TDD'nin kronik ve tekrarlayıcı-remisyona giren bir hastalık süreci olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır(94). TDD hastaları, tedaviye yanıt veren hastalara kıyasla orantısız şekilde daha yüksek bir hastalık yüküne sahiptir; bu hastalar hastaneye yatma olasılığı açısından yaklaşık iki kat daha fazla risk taşır ve tedavi maliyetleri de daha yüksektir(95).

TDD için kesin bir tanım üzerinde fikir birliği bulunmamakla birlikte FDA, yeterli doz ve sürede en az iki antidepresan tedaviye yanıt alınamamasını TDD olarak tanımlamaktadır (96).

Depresyonda tedaviye direnç kavramı, antidepresanların klinik kullanıma girdiği ilk dönemlerden bu yana literatürde yer almaktadır. İmipramin'in uygulanmaya

başlanmasından kısa bir süre sonra, Robert Kuhn bazı hastalarda yalnızca kısmi bir düzelme sağlandığını ve bazı hastalarda ise tedavinin hiçbir terapötik etki göstermediğini ifade etmiştir (97). DSÖ tarafından ise ilk olarak 1974 yılında TDD tanımlanmış ve ilk bilimsel yayınlar aynı dönemde literatüre sunulmuştur(98,99).

Bugüne kadar antidepresan tedaviler üzerine yürütülmüş en kapsamlı ve etkili çalışmalardan biri olarak kabul edilen STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) çalışmasının sonuçları incelendiğinde, MDB tanısı alan hastaların yaklaşık %33'ü ilk basamak tedaviye yanıt vermekte olup ilk tedavi girişiminden fayda görmeyen hastaların sonraki tedavi basamaklarına yanıt oranı kademeli olarak azalmakta olduğu görülmüştür. Remisyon oranları, tedavi sürecinin birinci (%37) ve ikinci (%31) basamaklarında benzer düzeylerde seyretmekte; ancak üçüncü ve dördüncü tedavi adımlarında belirgin bir düşüş göstererek sırasıyla %14 ve %13'e gerilemektedir (100). Sonraki basamaklarda yanıt alınsa dahi, yüksek nüks oranları da ayrıca göze çarpmaktadır (12).

TDD hastalarında yalnızca MDB tanısı olan hastalara kıyasla; anksiyete, insomnia ve bilişsel bozulma daha sık görülmekte; bu hastalar, günlük işlevsellik ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşler yaşamaktadır(101–103). Ayrıca, TDD hastalarında hastalık süreci daha ağır ve uzun seyretmekte ve intihar girişimi riski daha yüksek olmaktadır (104–106).

Bu nedenle psikiyatrların TDD'nin tanısal özelliklerini ve uygulanabilir tedavi yaklaşımlarını ayrıntılı şekilde bilmeleri büyük önem taşımaktadır (11).

2.2.1. Tedaviye Dirençli Depresyon Risk Faktörleri

Unipolar TDD'nin birçok faktörle ilişkili olduğu görülmüştür:

1. Eşlik eden genel tıbbi bozukluklar (koroner kalp hastalığı ve hipotiroidizm gibi) (100,107,108)
2. Kronik ağrı (109)
3. İlaçlar (glukokortikoidler ve interferonlar) (110)
4. Komorbid psikiyatrik durumlar (anksiyete, kişilik ve madde kullanım bozuklukları) (109,111)

5. Depresif semptomların şiddetli yoğunluğu (109,111)
6. İntihar düşünceleri ve davranışları (111)
7. Olumsuz yaşam olayları (çocukluk travması veya evlilik anlaşmazlığı) (112)
8. Majör depresyonun erken başlangıç yaşı (yaş <18) (113)
9. Tekrarlayan depresif ataklar (111)
10. İş kaybı ve düşük sosyoekonomik statü (114)

Bununla birlikte, bir ya da iki tedavi girişimine yanıt vermeyen hastalar ile yanıt verenler arasında doğal bir eşik ya da keskin bir ayrım olduğu yönünde kesinleşmiş bir kanıt bulunmamaktadır (115). Bu nedenle bazı araştırmacılar, tedaviye direnci kesitsel bir durum yerine süreklilik gösteren bir süreç olarak ele almakta ve depresif epizodu sonlandıramayan tedavi girişimlerinin sayısı ve türüne dayalı olarak evrelendirme sistemleri geliştirmişlerdir.

2.2.2. Tedaviye Dirençli Depresyon Güncel Evreleme Yöntemleri

TDD için geliştirilen birkaç evrelendirme modeli tanımlanmıştır (116) (Tablo 2).

Tablo 2. Evreleme Modelleri

1974	**DSÖ**	4 hafta boyunca verilen 150 mg imipramin veya eşdeğerinin başarısız olması
1997	**Thase-Rush Modeli**	Yeterince verilen 1 antidepresan ilacın başarısızlığı
1999	**Avrupa Evreleme Modeli**	Farklı sınıflardan 2 antidepresan ilacın başarısız olması
2000/ 2005	**APA**	4-8 hafta boyunca yeterli miktarda verilen 1 antidepresan ilacın başarısız olması
2007	**NICE**	Farklı sınıflardan 2 antidepresan ilacın başarısız olması
2009	**MEY**	Yeterince verilen 1 antidepresan ilacın başarısızlığı

Bu modeller arasında en yaygın kullanılanı, Thase ve Rush tarafından geliştirilen evrelendirme sistemidir (Thase-Rush Modeli, TRM)(117). TRM, tedaviye direnç düzeylerini belirlemek için hiyerarşik bir yapı sunmakta olup, modelde direnç düzeyi arttıkça uygulanan farmakolojik tedavilerin etkinliğinin de artacağı

varsayılmaktadır(118). Gözlemsel verilerin sınırlı olmasına karşın TRM; hiyerarşik yapısı doğrultusunda, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOİ) TDD tedavisinde remisyonun başlatılması ve sürdürülmesinde etkili olabileceğini öne sürmektedir (119). Bununla birlikte, modelin başlıca sınırlılıkları arasında, tedaviye dirençli bir depresif epizodda kullanılabilecek çok sayıda farmakolojik seçeneği kapsamada yetersiz kalması, ilaçların belirli bir sırayla verileceğini önermsi, farmakolojik tedaviye yönelik kombinasyonları ve güçlendirme stratejilerini kapsamaması ve tedavinin EKT kullanımıyla sonuçlanacağını varsayması gibi katı hiyerarşik varsayımlara dayanması yer almaktadır (116). Bu yaklaşım TRM'nin klinik pratikte uygulanabilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır.

Tablo 3. Thase-Rush Evrekeme Modeli

Evre	Tanım
I	En az 1 majör antidepresan sınıfından (ör. SSRI) yeterli doz ve sürede tedavi denemesine rağmen yanıt alınamaması
II	En az 2 farklı sınıftan (ör. SSRI + SNRI) 2 ayrı yeterli tedavi denemesine rağmen yanıt alınamaması
III	Evre II'ye ek olarak, trisiklik antidepresan (TAD) ile yeterli tedavi denemesinin de başarısız olması
IV	Evre III'e ek olarak, MAOİ denemesinin de başarısız olması
V	Evre IV'e ek olarak, bilateral EKT uygulanmasına rağmen yanıt alınamaması

Massachusetts General Hospital evrelemesi (MGH) yöntemi, tedaviye direnç düzeyini öncelikle kullanılan antidepresan sayısına dayandırıp EKT başarısızlığına ise ayrı bir ağırlık verilmekte olup bu durumu üç başarısız antidepresan tedavisine denk kabul edilmektedir (120,121). MGH, çok sayıda başarısız tedavi girişimini değerlendirmeye olanak tanıyan esnek bir yapı sunmakla birlikte, mevcut geniş farmakolojik seçenekler göz önünde bulundurulduğunda, sistemin ayırt ediciliği ve etkinliği azalabilmektedir. Ayrıca, EKT'ye verilen özel ağırlığın büyüklüğünü destekleyen güçlü bir kanıt da bulunmamaktadır (121).

Avrupa evreleme modeli, tedavi direncini kullanılan antidepresan sınıfına ve tedavi süresine göre değerlendirmektedir (122). Bu model, tedaviye yanıtsızlık ile

tedaviye direnç durumunu birbirinden ayırmaktadır: uygun şekilde uygulanmış bir antidepresan tedavisine yanıt alınamaması "tedaviye yanıtsızlık" olarak tanımlanırken, iki farklı antidepresanla başarısızlık "tedaviye direnç" olarak kabul edilmektedir. Tedavi süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak, model TDD'yi akut (12 aydan kısa) ve kronik (12 ay veya daha uzun süreli) olarak sınıflandırmaktadır. Bu modelde kronikliğin tanınması önemli olmakla birlikte, kronikliği belirlemek için öngörülen 12 aylık eşik süresi, önceki önerilerle ve tanı sistemleriyle tam olarak örtüşmemekte olup modelin varsaydığı antidepresan sınıfları arasında farklı etkinlik düzeylerinin bulunduğuna dair güçlü kanıtlar da mevcut değildir ve bu durum modelin kapsamını sınırlamaktadır (34,116,123).

Başka bir model ise; depresyonun alt tiplerine (psikotik, melankolik ve melankolik olmayan) ve şiddet boyutuna dayanan bir evreleme modeli, kesitsel değerlendirmelerde klinisyenlerin tedaviye direnç izlenimiyle uyumlu sonuçlar göstermiştir (124). Melankolik depresyonun TDD'ye yatkınlık oluşturabileceğini savunur. Ancak bipolariteyle ilişkili tedavi başarısızlıklarını da kapsayabilir olması en önemli kısıtlılıklarındadır (116).

Diğer evreleme sistemlerinde gözlenen yapısal eksiklikleri gidermeyi amaçlayan MEY ise TDD'nin değerlendirilmesinde doğrusal ve çok boyutlu bir çerçeve sunmak üzere tasarlanmıştır (116,125)(Tablo 3).

TDD'nin erken tespiti ihtiyacı ve daha önceki tedavi denemelerinden elde edilen kanıtlar ve kılavuzlardan gelen endikasyonlar göz önüne alındığında tedaviye direnci MEY; doğru tanımlanmış bir depresif epizoda yönelik, en az dört hafta süreyle yeterli (asgari etkili) dozda uygulanan antidepresan tedaviye rağmen anlamlı bir iyileşme düzeyine (klinik remisyonda tanımlandığı şekilde) ulaşılamaması olarak tanımlar(116). İlk tedavi girişiminin başarısızlığı, tedaviye direnç gelişiminin temel belirleyicilerinden biri kabul edildiğinden direnç sürecinin başlangıcı olarak ele alınır. MEY; tedaviye direnci keskin sınırlarla ayrılmış bir durumdan ziyade, dinamik ve süreklilik gösteren bir süreç olarak ele almakta ve bu doğrultuda direnci üç temel boyutta değerlendirmektedir. İlk ve en temel boyut, tedavi başarısızlığıdır. Bu boyut, özellikle kullanılan antidepresan sayısına odaklanır; zira mevcut bulgular tedavi değişikliğinin, güçlendirme tedavisine veya kullanılan tedavi tipine doğrudan

üstünlüğünü ortaya koymasa da ardışık başarısız tedavi sayısının direnç düzeyinin artışıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (117,121,122,126) .Bu bağlamda, güçlendirme tedavileri ve EKT de modelin ilk boyutunda ayrı bir değerlendirme alanı bulur. İkinci boyut, depresif epizodun şiddetini ele alır. Semptom şiddeti, yalnızca hastalık sürecinin devamlılığını öngörmede güçlü bir gösterge olmakla kalmaz (127),aynı zamanda nüks riskini belirlemede de önemli bir rol oynar (128). Üçüncü boyutta ise depresyonun süresine odaklanılarak hastalığın kronisitesi değerlendirilir. Literatürdeki çeşitli çalışmalar, hastalık süresi uzadıkça tedaviye verilen yanıtın akut evrede azaldığını (129,130) ve nükslerin daha kısa aralıklarla tekrarlandığını ortaya koymaktadır (128,131).

Tablo 4. Maudsley Evreleme Yöntemi Puanlaması

			Puan
1.	Hastalık Süresi		
		Akut (≤12 ay)	1
		Subakut (13-24 ay)	2
		Kronik (>24 ay)	3
2.	Başlangıçtaki Semptom Şiddeti		
		Subsendromal	1
		Sendromal	
		Hafif	2
		Orta	3
		Psikoz Olmaksızın Şiddetli	4
		Psikoz ile Birlikte Şiddetli	5
3.	Tedavi Başarısızlıkları		
a.	Antidepresanlar	Seviye 1: 1-2 İlaç	1
		Seviye 2: 3-4 İlaç	2
		Seviye 3: 5-6 İlaç	3
		Seviye 4: 7-10 İlaç	4
		Seviye 5: >10 İlaç	5
b.	Güçlendirme Tedavisi	Kullanılmadı	0
		Kullanıldı	1
c.	EKT	Kullanılmadı	0
		Kullanıldı	1
Toplam Puan			……

TDD tanısında, antidepresan yanıtsızlığına hangi evrede karar verilmesi gerektiğine ilişkin kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak, mevcut depresif epizod süresince uygulanan iki ayrı antidepresan tedavi girişiminin başarısızlıkla sonuçlanması, tanı açısından daha yaygın kabul gören bir ölçüt olarak öne çıkmaktadır (132).

2.3. Tedaviye Dirençli Depresyon Farmakolojik Tedavisi

TDD tanısı konulmadan önce; yetersiz ilaç dozu, ilaç tedavisine uyumsuzluk ile anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, madde kullanım bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik komorbiditeler başta olmak üzere, psödo-dirence yol açabilecek etkenler dışlanmalıdır (118). Ayrıca, hasta ile yapılan görüşmeler sırasında geçmiş farmakolojik tedavi denemeleri ve bu tedavilere verilen yanıtlar hakkında ortaya çıkabilecek hatırlama yanlılığı göz önünde bulundurularak; bu tür yanlılıkları azaltmak adına tedavi öyküsünün yapılandırılmış ve nicel ölçeklerle değerlendirilmesi önerilmektedir (14).

Antidepresan dozunun optimize edilmesi önemli bir ilk adımdır. Dozu optimize ettikten sonra, ana ilaç seçenekleri başka bir antidepresana geçmeyi veya yardımcı bir ilaç eklemeyi içerir (133–135).

MDB tedavisinde genellikle ilk olarak seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) veya Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNGİ) grubu antidepresanlar kullanılır. Ancak yanıt alınamazsa, daha eski antidepresan grupları denenebilir (14). Antidepresan değiştirmenin etkinliğine ilişkin kanıtlar tutarsızdır. Meta-analizler, başka bir antidepresana geçmenin aynı antidepresana devam etmekten daha üstün olmadığını ve ilk geçişten sonra antidepresan monoterapisi için azalan yanıt oranları olduğunu göstermektedir(4).

Aynı ilaç sınıfı içinde yapılan değişikliklerin etkisi sınırlı olmakla birlikte (136), farklı sınıfa geçmenin tedavi yanıtını artırabileceğine dair veriler mevcuttur: Özellikle SSGİ/SNGİ'dan imipramin gibi bir TAD'a geçişte yanıt oranlarında artış gözlenmiştir (137,138). TAD'lara yanıt alınamayan durumlarda ise MAOİ'ye geçişte %60'a kadar yanıt oranları bildirilmiştir (139,140). STAR*D çalışmasında ise MAOİ

olan tranilsipromin ile California Rocket Fuel diye bilinen venlafaksin-mirtazapin kombinasyonu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (141).

Güçlendirme tedavisi, genellikle ilk basamakta tercih edilmeyen bazı ilaçların mevcut antidepresan tedaviye eklenmesiyle uygulanır. Güçlendirici olarak en sık lityum, triiyodotironin (T3) ve ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP) kullanılır. T3 için görüş birliği daha az olmakla birlikte; lityum ve İKAP kullanımı, çoğu klinik kılavuzda ortak bir şekilde önerilir (142).

Lityumla ilgili çalışmaların büyük bölümü TAD'larla yapılmıştır; SSGİ'lar ile yapılan araştırmalar ise daha sınırlıdır(143). Sitaloprama lityum eklenen bir çalışmada, bu kombinasyonun plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir(144). STAR*D çalışmasında ise sitaloprama eklenen lityumun hastaların %16'sında remisyon sağladığı gösterilmiştir(145). Ayrıca bir meta-analiz, lityumun etkinliğinin, daha sık reçete edilen İKAP'larla karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu ortaya koymuştur(146).

T3 ile yapılan güçlendirme tedavisi çalışmaları, lityumda olduğu gibi ağırlıklı olarak TAD'larla birlikte uygulanmıştır(147). SSGİ'lar ile gerçekleştirilen çalışmalarda ise umut verici bulgular bildirilmiştir(148,149). Ancak, STAR*D çalışmasında T3 güçlendirmesi, lityumla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük sağlayamamıştır(145). Bununla birlikte T3'ün genellikle iyi tolere edilmesi ve lityum gibi laboratuvar izlemi gerektirmemesi, klinik uygulamada tercih sebebi olabilir.

Lityum ve T3'ün aksine, İKAP'lar daha yakın zamanda geliştirilmiş olmaları nedeniyle, çalışmalar genellikle SSGİ veya SNGİ ile kombinasyon şeklinde yürütülmüştür (14). İKAP'ların (serotonin ve dopamin aktivite modülatörleri) kullanıldığı ek stratejiler, etkinlik açısından daha fazla kanıta ve daha kısa yanıt veya remisyon süresine sahiptir, ancak genellikle antidepresan monoterapisinden daha fazla yan etki yüküne sahiptirler(4).

Breksipiprazol ve kariprazinin TDD olgularında etkili güçlendirme ajanları olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar da vardır(150). Breksipiprazol, MDB tedavisinde oral antidepresanlara ek olarak kullanımı için FDA onayı almıştır(150).

Benzer şekilde, halihazırda şizofreni ve bipolar tip-I bozukluğun tedavisi için FDA onayı bulunan kariprazin, MDB'de destekleyici ajan olarak değerlendirildiği çalışmalarda, 8. haftada plaseboya kıyasla MADRS puanlarında anlamlı bir azalma sağlamıştır (151,152). Aripiprazol, ketiyapin, olanzapin ve risperidon ise bu bağlamda en çok incelenmiş ve etkinliklerine dair güçlü verilerle desteklenen antipsikotiklerdir(153–156). Özellikle aripiprazol, hem literatürde en kapsamlı biçimde değerlendirilmiş hem de klinik kılavuzlarda en sık önerilen İKAP olarak öne çıkmaktadır(142). Aripiprazol ile birlikte ketiyapin, TDD tedavisinde en güvenilir kanıt düzeyine sahip ajanlar arasında yer almaktadır(153,154). Ek stratejilere geçişi doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar, ek stratejilerin daha üstün sonuçlara ve genellikle benzer tolere edilebilirliğe sahip olduğunu göstermiştir(4).

Ketamin, NMDA (N-Metil-D-Aspartik Asit) reseptörlerini bloke ederek, özellikle TDD olgularında hızla etki gösteren bir antidepresan ajan olarak öne çıkmaktadır. Antidepresan etki intravenöz uygulamadan sonraki ilk üç saat içerisinde başladığı ve bu etkinin birkaç gün sürebildiği bildirilmiştir (157,158). Klinik çalışmalarda, intihar düşünceleri belirgin olan TDD hastalarında ketaminin hızlı etki profili nedeniyle önemli fayda sağladığı görülmüştür. Ayrıca, intranazal formülasyonunun oral antidepresanlarla birlikte kullanımında hem güvenlilik hem de etkinlik kanıtlanmış ve bu kombinasyon FDA tarafından onaylanmıştır(159,160). 2022 yılında yayınlanan kapsamlı bir sistematik derlemede ise ketaminin, TDD semptomlarının hafifletilmesinde etkili olduğu ve tekrarlanan ketamin tedavilerinin çoğu olmasa da birçok TDD vakasında etkinliğini koruduğu sonucuna varmaktadır(161).

Psilosibin, halüsinojenik mantarlardan türetilen ve 5-HT2A reseptörlerine parsiyel agonist olarak etki eden bir psikedelik bileşiktir. Bu özellikleri nedeniyle TDD kapsamında terapötik potansiyeli pek çok çalışmada araştırılmaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu açık etiketli olup küçük örneklem grupları ile sınırlı olsa da iki doz psilosibin uygulaması sonrasında hastaların %58'inde üç ay süren klinik yanıt bildiren çalışmalar mevcuttur (162).

TDD hastalarında proinflamatuar sitokin düzeylerinin sıklıkla artmış olarak saptanması, inflamasyonun depresyon patofizyolojisindeki rolüne dikkat

çekmiştir(163,164). Bu bağlamda, siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin, TDD hastalarında sıklıkla yüksek düzeyde bulunan prostaglandin üretimini baskılayarak antidepresan etki sağlayabileceği öne sürülmektedir(165). Ayrıca, yüksek C-reaktif protein düzeyine sahip TDD hastalarında TNF-α inhibitörü olan infliksimab tedavisine yanıt alındığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(166). Öte yandan Gama aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörleri üzerinde etki gösteren nörosteroidlerden biri olan allopregnanolonun intravenöz formu olan breksanolon, postpartum depresyon tedavisinde etkinliği kanıtlanarak FDA onayı almıştır (167).

Nöromodülasyon tedavileri, TDD etkinliği için iyi kanıtlara sahip olmakla birlikte, sınırlı erişilebilirlik ve hasta yükü nedeniyle tedavi algoritmasının erken dönemlerinde düşünülme olasılığı daha düşüktür (4)

2.4. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Etki Mekanizması

TMS, 1985 yılında Barker ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve non-invaziv beyin uyarımında sıkça kullanılan bir tedavi yöntemidir(168).

TMS cihazı, iki ana bileşenden oluşur: yüksek şiddette elektrik akımı üreten bir güç ünitesi ve bu akımı hedef bölgelere yönlendiren bir stimülasyon bobini. Güç ünitesinde yer alan kapasitörler, enerjiyi depolayarak kısa süreli ve tekrar eden elektriksel boşalımlar oluşturur(169). Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon ilkesine dayanan bu yöntemde nöromodülasyon etkisi elde edebilmek için sekizli ya da dairesel biçimde sarılmış bobinlerden kısa sürede yüksek yoğunlukta elektrik akımı (yaklaşık 10 kA/100–200 μs) geçirilerek, bobine dik yönde değişken bir manyetik alan oluşturulur. Bu manyetik alan, beynin iletken dokularında lokal elektrik akımları meydana getirerek hedeflenen nöral yapılarda uyarım sağlar. Bu yöntemde, yaklaşık 4 Tesla'ya kadar ulaşabilen manyetik alan sayesinde kafatası gibi yüksek dirençli anatomik yapılar aşılabilirken, indüklenen elektrik alan ikincil akımlar oluşturarak nöronal aktivasyona yol açar (170–173). İndüklenen bu akım, bobinin türüne ve mesafeye bağlı olarak yoğunluğunu kaybeder; genellikle birkaç santimetre altındaki kortikal bölgeleri doğrudan etkilerken, daha derin ya da uzak yapılar transsinaptik yollar aracılığıyla etkilenebilir (173). TMS ile indüklenen elektrik akımları, nöral hücrelerin nörofizyolojik işlevlerini modüle edebilir; bu etki, çeşitli beyin bölgeleri ve

sistemlerinde hemodinamik, fizyolojik, bilişsel ve davranışsal düzeyde değişikliklere yol açabilir (169).

TMS cihazları, uyarım şekline göre tek fazlı ve çift fazlı olmak üzere iki farklı modda çalışabilir. Tek fazlı stimülasyonda, akım bobin üzerinden ani bir yükselişle iletilir ve bu durum kortekste yalnızca tek yönlü bir elektriksel akımın oluşmasına neden olur; akımın yavaş sönümlenmesi nedeniyle ikinci fazda belirgin bir etkilenme gözlenmez. Buna karşın çift fazlı stimülasyonda, akım sinüzoidal bir biçimde artıp azalarak hem pozitif hem negatif yönde iki aşamalı bir indüksiyon üretir. Bu da kortikal bölgelerde çift yönlü bir uyarım etkisi oluşturarak daha farklı fizyolojik yanıtların elde edilmesine imkân tanır (169).

rTMS, nöral plastisiteyi uyararak etkisini gösterebileceği öne sürülmektedir. Bu etki, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerinde artışa ve örneğin hipokampal hacimde büyüme gibi yapısal değişikliklere yol açabilir(174,175).

Normal beyin işlevi, Default Mode Network gibi birbiriyle bağlantılı beyin ağlarının aktivitelerini senkronize etmesi, aynı zamanda uydurması gerekir. rTMS beyin alanları arasında normal senkronizeyi tekrar başlatmada (reset) yardımcı olabilir(176).

rTMS bazı moleküler etkileri, EKT ile benzerlik göstermektedir. Bu etkiler arasında monoamin döngüsünde artış ve hipotalamo-hipofizer aksın işlevinin normale dönmesi yer almaktadır(177). Depresyon tanısı almış bireylerde yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında ise, tedavi öncesinde prefrontal kortekste tespit edilen serotonin eksikliğinin, rTMS uygulaması sonrasında normale döndüğü gösterilmiştir(177).

rTMS etkisinin, uygulanan frekansa göre değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. Yüksek frekanslı (>1Hz, genellikle 10-20 Hz kullanılır) yüzeyel kortikal stimülasyonun hedeflenen nöronları eksite ettiği ve genellikle sol prefrontal korteksin aktivasyonu amacıyla kullanıldığı kabul edilirken; düşük frekanslı (<1Hz) stimülasyonun ise kortikal aktiviteyi baskıladığı ve çoğunlukla sağ prefrontal kortekse yönlendirildiği belirtilmektedir (178).

Bu görüşle uyumlu şekilde, DLPFK'yı hedef alan TMS uygulamalarını inceleyen çeşitli derleme çalışmaları, yüksek frekanslı uyarımın genellikle bölgesel serebral kan akımını artırdığını; düşük frekanslı uyarımın ise bu akımı azalttığını göstermiştir (179,180).

Ayrıca, tedaviye dirençli unipolar majör depresyon tanısı almış 15 hastayı içeren prospektif bir gözlemsel çalışmada, sol DLPFK'ya uygulanan yüksek frekanslı TMS sonrasında frontal kortekste gözlenen artmış kan akımının klinik iyileşmeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (181).

rTMS'nin depresyon tedavisindeki başarısını etkileyen temel parametreler arasında; uyarım frekansı, motor eşik yüzdesi, hedeflenen kortikal bölge, seans başına uygulanan atım sayısı ve günlük seans sıklığı yer almaktadır (182–184).

Depresyon tedavisinde rTMS uygulamaları için birincil hedef bölge sağ ve sol DLPFK'dır. Genellikle düşük frekanslı stimülasyon sağ DLPFK'ya uygulanırken, yüksek frekanslı stimülasyon protokolleri sol DLPFK üzerine odaklanmaktadır (185–189). Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik çalışmalar, duygudurumun prefrontal, singulat, paryetal ve temporal kortikal alanları içeren geniş bir beyin ağı tarafından düzenlendiğini ortaya koymuştur. Bu kortikal bölgeler, striatum, talamus ve hipotalamus gibi subkortikal yapılarla işlevsel olarak bağlantılıdır. Dolayısıyla bu ağın herhangi bir bileşeninde oluşabilecek fokal lezyonların duygudurum bozukluklarına yol açması beklenebilir(190).

Depresyon tanısı alan bireylerde, özellikle dorsolateral, orbitofrontal ve medial frontal alanlarda serebral kan akımı ve metabolik aktivitede bozulmalar gözlemlenmiştir. Bu işlevsel ağ içerisinde yer alan ve rTMS ile doğrudan uyarılabilen bölgelerden biri olan DLPFK, aynı zamanda diğer önemli düğüm noktalarıyla—özellikle diğer prefrontal alanlar ve ön singulat korteks ile—yoğun bağlantılar içerisindedir. Bu nedenle, depresyon tedavisinde yapılan ilk rTMS çalışmalarında uyarım bölgesi olarak DLPFK tercih edilmiştir (190).

2008 yılında FDA'nın TDD tedavisinde rTMS uygulamasını onaylamasından bu yana, çeşitli uyarım protokolleri geliştirilmiş ve terapötik etkinlikleri açısından

sistematik olarak değerlendirilmiştir. Bu protokollerden bazıları, anlamlı düzeyde klinik yanıt sağlamış ve yüksek terapötik etkinlik göstermiştir(190).

Bu çabaların bir sonucu olarak, daha derin beyin yapılarının hedeflenmesini mümkün kılan "derin TMS" (deep TMS) yöntemi 2013 yılında FDA onayı alarak TDD tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (191). Bunu takiben, teta frekansında aralıklı ve patlayıcı (burst tipi, iTBS) uyarımlar içeren yenilikçi bir protokol geliştirilmiş ve 2018 yılında FDA tarafından onaylanarak klinik uygulamaya girmiştir (22).

Alandaki en güncel gelişmelerden biri SNT protokolü ise, daha sık aralıklarla ve kısa sürede uygulanan yoğunlaştırılmış burst uyarımları içermekte olup, 2022 yılında FDA tarafından onaylanarak TMS uygulamaları içinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur (192,193).

2.4.1. Hedef Bölge Tespiti

MDB tedavisinde rTMS için en sık hedeflenen beyin bölgesi DLPFK'dır (194).

DLPFK lokalizasyonu için geliştirilen ilk ve en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan "5 cm kuralı", motor eşik ölçümü sırasında karşı taraf abductor pollicis brevis (APB) kası için belirlenen motor hotspot noktasından 5 cm anteriora ilerlenerek hedef bölgenin tanımlanmasını esas alır. Bu yaklaşım pratik ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen, hedef doğruluğu açısından önemli sınırlılıklar taşımaktadır. MRI temelli görüntüleme çalışmaları, bu yöntemin sıklıkla DLPFK dışı bölgeleri hedeflediğini göstermiştir (195–197). Bu doğruluk sorunu nedeniyle bazı araştırmacılar "6 cm kuralı" ya da "7 cm kuralı" gibi alternatif yaklaşımlar geliştirmiştir; ancak bu yöntemler de stereotaksik görüntüleme destekli lokalizasyon kadar güvenilir bulunmamıştır (198).

Bir diğer yöntem bireye özgü manyetik rezonans görüntüleme (özellikle fonksiyonel MRI) eşliğinde gerçekleştirilen nöronavigasyon. Bu yöntem MDB'de DLPFK'ye yönelik rTMS uygulamaları için ideal hedefleme yöntemi ve potansiyel altın standart yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak pratik açıdan değerlendirildiğinde, TDD'nin toplumda yaklaşık %2 oranında görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, yapısal ya da fonksiyonel MRI temelli nöronavigasyonun tüm

hastalar için rutin olarak uygulanması, yüksek maliyet ve sınırlı MRI erişimi nedeniyle, gelişmiş sağlık sistemlerine sahip ülkelerde bile önemli bir yük oluşturabilir(194). Ayrıca bazı çalışmalar, F3 Beam yönteminin, MRI ile belirlenen sol DLPFK hedefiyle kafa derisinde oldukça yakın bir konum sağlayabildiğini göstermektedir (194).

Geliştirilen bir diğer yöntem, uluslararası 10-20 elektroensefalografi (EEG) elektrot yerleşim sistemine dayalı hedefleme yaklaşımıdır. Bu yöntem, bireyler arası farkları azaltarak bobin yerleşiminin daha tutarlı olmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Özellikle F3 ve F4 elektrot noktaları, birçok çalışmada sırasıyla sol ve sağ DLPFK'yi hedefleyen rTMS uygulamaları için referans alınmıştır (199,200). Bu noktaların doğru biçimde belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla geliştirilen F3 Beam algoritması, yalnızca üç temel ölçümden (baş çevresi, nasion–inion mesafesi ve sol–sağ tragus arası mesafe) yararlanarak F3 elektrot bölgesini yüksek doğrulukla tahmin etmeyi hedeflemektedir (201). Geliştirilen çevrimiçi hesaplayıcı aracılığıyla, bu ölçümlere dayalı olarak kafa tepe noktasına (vertex, Cz) göre F3'ün kutupsal koordinatlara göre yaklaşık konumu belirlenebilmektedir (194).

2.4.2. Motor Eşik Tespiti

Tedavi sırasında uygulanacak manyetik alanın şiddeti, hastanın bireysel kortikal uyarılabilirlik düzeyine, yani istirahat motor eşiğine (İME) göre belirlenir (202). İME, karşı taraf APB kası veya birinci dorsal interosseöz kaslarında, uygulanan uyarıların en az %50'sinde (genellikle 10 uyarının en az 5'inde) motor yanıt oluşturacak en düşük uyarım şiddeti olarak tanımlanır(203,204). İME belirlenirken ya parmakta gözle görülen seğirme gözlemlenir ya da elektromiyografi (EMG) ile kas aktivitesi ölçülür (205). Araştırmalar, yalnızca görsel gözleme dayanan değerlendirmelerin, EMG ile yapılan ölçümlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek motor eşik değerleri verdiğini göstermiştir(204). Ancak çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada; üç merkez EMG, bir merkez ise görsel gözlem yöntemini kullandığında, yan etki profili ya da klinik sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır (196). ABD'deki standart klinik uygulama, EMG ile belirlenen İME yerine görsel gözleme dayalı eşik tayinini güvenli bir alternatif olarak kabul

etmektedir. Depresyon tedavisine yönelik FDA onaylı cihaz sistemleri ise EMG donanımı veya kullanım yönergelerini içerebilir ya da içermeyebilir. Motor korteks uyarılabilirliği üzerindeki olası etkileri azaltmak amacıyla, motor eşik haritalaması sırasında tekil manyetik uyarıların en az 5 saniyelik aralıklarla uygulanması önerilmektedir(202).

2.4.3. Sham (Taklit) Uygulama

Geçerli bir sham, TMS'nin yardımcı yönlerini (akustik artefakt, kafa derisi kas stimülasyonu, günlük deneyci teması, etkinlik ve yan etkilerle ilgili beklentiler) simüle etmeli ancak kortikal stimülasyonla sonuçlanmamalıdır(206).

En yaygın sham koşulları, manyetik alanın kafa derisi kaslarını uyarması ve akustik bir artefakt üretmesi, ancak kortekste akım oluşturmaması için bobini kafadan 45 ° veya 90 ° açılı hale getirmek suretiyle uygulanır (206).

Bazı çalışmalar 45°'lik bir sham'ın motor korteksi uyarmada standart TMS'nin yaklaşık yarısı kadar etkili olduğunu bildirmiştir (207). Bu etkiyi bertaraf etmek için piyasada sham coiller mevcut olsa da yüksek maliyetli olduğu için kullanımı yaygın değildir (208).

Holczer ve ark. (2021) çalışmalarında, stimülasyon başlığı ile saçlı deri arasına 4 cm'lik plastik bir blok yerleştirerek, katılımcıların aktif uygulamada hissedilen mekanik titreşimleri ve cihazın tıklama seslerini deneyimlemelerini sağlarken anlamlı bir kortikal uyarım oluşmasını engellemeye çalışmışlardır(209). Ancak bilateral uygulamada manyetik alan değişikliğiyle ilişkili çevresel duyumları güvenilir bir şekilde taklit etmeyişi sonucunda kontrol koşuluna karşı körlük durumunu olumsuz etkileyebilir.

2.5. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Endikasyonları

FDA onayı, rTMS uygulamasını MDB ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanılı olan erişkin bireylerle sınırlamaktadır. Ancak, duygu durum bozukluğu olan ergenlerde, perinatal depresyon tanısı almış kadınlarda ve bipolar bozukluk, panik bozukluk, depersonalizasyon bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve şizofreni

gibi diğer nöropsikiyatrik hastalık gruplarında rTMS'nin güvenli kullanımına ve olası klinik faydalarına ilişkin artan sayıda çalışma bulunmaktadır (210–218). Bununla birlikte, bu hasta gruplarında rTMS'nin klinik rutine entegrasyonu için mevcut kanıtlar hâlen yetersizdir (202).

Çocuklar, ergenler ve hamile kadınlar, antidepresan tedavilere güvenli ve etkili alternatiflerin en çok ihtiyaç duyulduğu özel risk gruplarını oluşturmaktadır. Bu nedenle bu popülasyonlarda yürütülmekte olan rTMS araştırmaları, nöropsikiyatrik tedavi alanına önemli katkılar sunma potansiyeli taşımaktadır (202).

Bipolar bozukluk, depersonalizasyon/derealizasyon bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, kronik ağrı, parkinson hastalığı, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni, sigara bırakma, alkol-madde kullanım bozukluğu, inme rehabilitasyonu ve tinnitus gibi diğer nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır (202,219–230). Bunun yanı sıra, TMS bazı çalışmalarda tanısal bir araç olarak da incelenmiştir (231).

Ancak, birincil MDB ve OKB dışında kalan psikiyatrik tanılar için rTMS'nin rutin klinik kullanımı hâlen FDA onayı almamıştır ve bu alanlarda etkinlik ve güvenliğe yönelik daha güçlü kanıta ihtiyaç duyulmaktadır (202).

2.6. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Kontrendikasyonları

2009 yılında yayımlanan kapsamlı bir kılavuzda, rTMS uygulamasına ilişkin olası yan etkiler, kontrendikasyonlar ve dikkat gerektiren klinik durumlar ayrıntılı şekilde ele alınmıştır. Merkezi sinir sistemi hastalıkları, nöbet öyküsü veya nöbet eşiğini düşürebilecek tedavilerin kullanımı, senkop öyküsü, aktif beyin implantı varlığı ve gebelik gibi durumların tedavi öncesinde sorgulanması önerilmekle birlikte; beyin implantı dışındaki bu durumların mutlak değil, göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilmesi gerektiği ve hastaya özgü potansiyel risk ve yararların dikkatle tartılması gerektiği vurgulanmaktadır(33). Devamındaki çalışmalarda ise; TMS tedavisi için mutlak kontrendike durumlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Artmış nöbet riski bulunan hastalar
  (epilepsi öyküsü, beyin lezyonları, metabolik dengesizlikler gibi)

- Kafa içinde veya çevresinde yer alan metalik implantlar
    - Cerrahi klipsler
    - Elektrotlar
    - Metal plakalar
    - Stimülatörler (örn. derin beyin stimülatörleri, vagus sinir stimülatörleri)
- Vücutta metalik cisimler veya parçalar
  (mermi parçaları gibi kalıcı metalik fragmanlar gibi)
- Kohlear implantlar
- Elektrikli implante cihazlar
    - Kalp pili (pacemaker)
    - İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör
    - İntrakardiyak hatlar
    - İlaç infüzyon pompaları
- Baş ve boyun bölgesinde ferromanyetik mürekkep içeren dövmeler
- Genel tıbbi durumu stabil olmayan hastalar
  (ciddi kardiyovasküler hastalık, metabolik bozukluklar, kontrolsüz hipertansiyon gibi)

şeklinde sıralanmıştır (32,33,202,232).

Buna karşılık TMS, ferromanyetik olmayan ortodontik donanıma (örneğin diş telleri ve dolgular) ve boyun altında metal implantlara sahip hastalarda güvenli olarak değerlendirilmiştir(202).

Ayrıca, implante edilmiş vagus sinir uyarıcısı olan hastalarda rTMS'ye yönelik kontrendikasyon, TMS bobininin vagus sinir uyarıcısı bileşenlerinin yakınına yerleştirilmemesi koşuluyla mutlak değildir (202,233).

2.7. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Yan Etkileri

rTMS ile ilişkili en ciddi akut yan etki, nöbet indüksiyonudur. Bugüne kadar bildirilen rTMS kaynaklı nöbet vakaları mevcuttur; bu vakaların çoğu, güvenlik sınırlarının tanımlanmasından önceki erken döneme aittir(234).

Daha önceki klinik çalışmalar, depresyon tedavisinde rTMS'nin anlamlı bir yan etkiye yol açmadığını doğrulamıştır(234).

2.8. Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Hızlandırılmış TMS (aTMS), tedavi süresini kısaltmayı ve yanıt süresini iyileştirmeyi amaçlayan TMS'nin yeni bir uygulamasıdır. Mevcut literatür, MDB'yi tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan rTMS protokollerine kıyasla genellikle benzer etkinlik ve güvenlik profilleri göstermektedir, ancak aTMS araştırması, geliştirmenin çok erken bir aşamasındadır. Uygulanan birkaç protokol standartlaştırılmamıştır ve bir dizi temel unsur arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

Standart rTMS protokolü; depresyon tedavisinde genellikle 4–6 hafta süresince, toplam 20–30 günlük seans şeklinde, günde bir kez sol-DLPFK üzerinden 10 Hz kullanılarak uygulanmaktadır (235). Ancak bu uzun süreli ve günlük uygulama gereksinimi, özellikle intihar düşünceleri gibi akut semptomları olan ya da tedaviye uyumu düşük bireylerde ciddi uygulama güçlüklerine yol açabilmektedir. Bu nedenle, tedavi süresinin kısaltılması ve seans yoğunluğunun artırılması hem klinik etkinliği artırabilir hem de hastaların sağlık merkezine erişim yükünü azaltabilir. Bu amaçla geliştirilen ve günde birden fazla seans içeren protokoller, "hızlandırılmış rTMS" "yoğunlaştırılmış rTMS" veya "aTMS" olarak adlandırılmaktadır (236,237).

2.9. Hızlandırılmış TMS Temel Elemanları

aTMS protokolleri çeşitli çalışmalarla uygulanmış olmakla birlikte, henüz ortak bir standart oluşturulamamış ve temel bileşenler açısından ciddi çeşitlilikler gözlenmiştir. Tedavi parametreleri (örneğin frekans ve uyarılar arası süre), kümülatif maruziyet (örneğin tedavi günü sayısı, günlük seans sayısı, seans başına atım sayısı), bireyselleştirilmiş uygulama değişkenleri (örneğin hedef bölge ve dozaj=İME) ve beyin durumu (örneğin tedavi bağlamı ve eşzamanlı uygulanan tedaviler) gibi temel unsurlarda (Tablo 4) ortak karara varılamamıştır. Bu unsurların hangilerinin terapötik açıdan belirleyici olduğu ve TDD tedavisinde en uygun parametrelerin neler olduğu halen netlik kazanmamıştır. Buna ek olarak, aTMS'nin uzun vadeli etkinliği, artan

dozlara bağlı güvenlik profili, gibi faktörler de dikkate alınması gereken önemli konular arasındadır (238).

Tablo 5. Hızlandırılmış TMS Temel Elemanları

Tedavi Parametreleri	**Kümülatif Maruziyet**
1. Uyarım Frekansları • Yüksek frekans rTMS • Düşük frekans rTMS (çoğunlukla 1 Hz) • TBS (iTBS, cTBS)	**5.Toplam Seans Günü** **6.Günde Seans Sayısı** **7.Seans Başı Atım Sayısı**
2.Uyarımlar Arası Süre • Uyarı dizileri arası • Seanslar arası	
Bireyselleştirilmiş Parametreler	Beyin Durumu
3.Hedef Bölge Bulma • 5 cm Kuralı • F3 Beam Yöntemi • fMRI • Dinlenme durumu fonksiyonel bağlanabilirliği	**8.Bağlam** • Dinlenme Sırasında • Semptom Provakasyonu • İlaç veya terapi ile
4.Tedavi Dozu 1. Motor Eşik 2. Elektirik Alan Modellemesi	**9.Eş Zamanlı Tedaviler** • Sadece TMS • Eş zamanlı stabil tedavi • Kombine tedavi

2.9.1. Uyarım Frekansları

TMS protokolleri farklı frekanslarda uyarım kullanmakta olup, genellikle yüksek frekans uyarıcı, düşük frekans ise inhibitör olarak kabul edilmektedir (239,240). Bu ilişki ilk olarak motor kortekse uygulanan TMS ile kortikospinal uyarılabilirlik üzerindeki etkilerde gözlenmiş ve ardından pozitron emisyon tomografisi ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi çalışmalarıyla desteklenmiştir (15,241). Benzer yönelim, DLPFK üzerine yapılan erken dönem çalışmalarda da raporlanmıştır (22). Bununla birlikte, bu iki kutuplu yaklaşım (eksitatör-inhibitör) aşırı basitleştirilmiş olabilir; çünkü özellikle işlevsel bağlantısallık

kullanan nörogörüntüleme çalışmaları, bu yönlendirici etkiyi tutarlı şekilde doğrulamamıştır (242,243).

Gün içinde birden fazla TMS seansı uygulamanın önündeki pratik engellerden biri, yüksek frekanslı protokollerin 20–40 dakika sürebilmesi ve bu sürenin verilen aralarla uzamasıdır(238). Blumberger ve arkadaşları(22) 2018 yılında aTMS uygulamalarının gelişiminde önemli bir dönüm noktası oluşturan ve bu alanda öncülük eden çalışmalardan birini gerçekleştirmiştir. Randomize kontrollü bir non-inferiority denemesinde, günde 3000 atım rTMS ile günde 600 atım uygulanan iTBS protokolünü karşılaştırmışlardır. Her iki protokol de haftada beş gün, 4 ila 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Bulgular, günlük tek seans iTBS'nin standart TMS'ye etkinlik açısından eşdeğer olduğunu, ancak seans süresini 37,5 dakikadan yalnızca 3 dakikaya indirerek klinik uygulama açısından önemli bir zaman avantajı sunduğunu ortaya koymuştur. iTBS protokollerinin bu özelliği, aynı gün içinde birden fazla seans uygulanabilmesini mümkün kılarak aTMS uygulamalarının hem araştırma hem de klinik ortamda hızlı biçimde yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur(238).

iTBS dışında, cTBS protokolü de hızlandırılmış biçimde uygulanabilir; 600 atım sadece 40 saniyede verilebilmektedir. Ancak hızlandırılmış cTBS üzerine veri sınırlı olduğundan, mevcut literatür daha çok iTBS üzerinde yoğunlaşmaktadır(238).

2.9.2. Uyarımlar Arası Süre

Standart TMS protokolleri genellikle günde tek seans ve seanslar arasında ≥24 saatlik aralıklarla uygulanmaktadır. Ancak, uyarımlar arası sürenin azaltılması özellikle TBS gibi bazı protokollerin etkinliğini artırabilir(238). Bu bağlamda iki tür süre önemlidir: uyarı dizileri arasındaki süre ve seanslar arasındaki süre.

Cole ve arkadaşları, her biri 600 atım içeren üç ardışık iTBS seansı uygulayarak intertrain aralığını azaltan bir protokol kullanmıştır(26,28). Bu çalışmada, seanslar arasında 50 dakikalık aralar verilmiş ve bu sürenin, hayvan çalışmalarında LTP benzeri etkiler için optimal olduğu gösterilmiştir(244,245). Diğer çalışmalar ise 10 dakika ile 10 saat arasında değişen süreler kullanmış, ancak en uygun aralık henüz netleşmemiştir(246,247). 600 atımlık iTBS uyarı dizileri arasında optimal süreyi

inceleyen bir çalışmada, aralıksız 1800 atım uygulaması kortikal uyarılabilirliği azaltırken, 10 ve 30 dakikalık aralarla yapılan uygulamalarda uyarılabilirlik artmış, en yüksek etki 30 dakikalık grupta gözlenmiştir(248).

2.9.3. Eş Zamanlı Tedaviler

TMS; genellikle en az bir antidepresan tedavi denemesine yanıt vermeyen MDB hastalarında uygulanmakta olup, bu hastalar eşzamanlı olarak antidepresan ilaç kullanmaktadır. Ancak, aTMS protokollerinde psikotrop ilaçların klinik yanıt üzerindeki etkisi net olarak ortaya konmamıştır. Erken dönem bir çalışmada, TMS sonrası antidepresan başlanmasının tedavi yanıtını artırdığı gözlenmiş ve bu durum, olası bir sinerjik etkileşimi düşündürmüştür. Antiepileptikler, benzodiazepinler ve antipsikotiklerin TMS etkinliğini azaltabileceği, psiko-stimülanların ise artırabileceği yönünde bulgular vardır; ancak bu veriler çoğunlukla kontrolsüz çalışmalardan elde edildiği için yorum sınırlıdır(249,250). SNT protokolünde antikonvülsan kullanımı serbest bırakılmış ve hastaların büyük bölümü ek ilaç kullanmıştır(26). Bu durum, aTMS ile psikotrop ilaçlar arasındaki olası etkileşimlerin kapsamlı biçimde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde bildirilen çeşitli aTMS protokollerine ait yanıt oranları, TDD hastalarında %40 ile %55 arasında değişmekte olup(236,246,251); aTMS, TDD için umut vadeden bir tedavidir(252).

FDA 2022 yılında, TDD için hızlandırılmış bir TMS protokolünü, yani günde 10 seanslık aralıklı teta patlaması stimülasyonu (iTBS) içeren beş günden oluşan Stanford Nöromodülasyon Terapisi'ni (SNT; eskiden Stanford Hızlandırılmış Akıllı Nöromodülasyon Terapisi, SAINT) onayladı(238).

Caulfield ve arkadaşlarının 2022 yılındaki derlemesinde; aTMS protokollerine ilişkin mevcut literatür kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir(247). İncelenen 63 çalışmada uygulanan protokoller arasında dikkat çekici bir heterojenlik bulunmakta olup, günde 2-10 seans uygulandığı ve toplam tedavi süresinin 2-30 gün arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların toplam seans sayıları ise 9-104 arasında değişkenlik göstermektedir. Derlemede, günlük seans sayısının, toplam seans sayısının

ve uygulanan toplam atım sayısının artmasının yanıt oranlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğuna dair öncül bulgulara ulaşılmış ve bu ilişkinin doğrusal olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, bu parametrelerin birbirinden bağımsız olmadığı, aksine yüksek günlük seans sayısının çoğunlukla daha yüksek toplam seans ve atım sayısıyla birlikte geldiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, tedaviye ilişkin parametrelerle kümülatif maruziyet unsurlarının etkileşimli biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır(238).

Şu ana kadar yapılan çalışmalar aTMS protokollerinin rTMS'ye kıyasla daha kısa sürede daha yüksek sayıda atım sunarak depresyon yanıt süresini kısaltabileceğine işaret etmektedir. Ancak, günlük ideal seans sayısı, uyarı dizileri arası en verimli süreyi ve güvenli şekilde uygulanabilecek maksimum atım sayısı hala net olarak belirlenmemiştir(238).

aTMS'nin etkinliğinin süresi gibi temel sorular henüz netlik kazanmamıştır. rTMS'de hızlı antidepresan yanıtın, nüks riskini artırabileceği uzun süredir öne sürülmektedir [90]. TMS'nin uzun vadeli etkilerine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut aTMS çalışmalarından elde edilen erken bulgular, akut etkinliğin daha hızlı kaybolabileceğini düşündürmektedir (26,28,253).

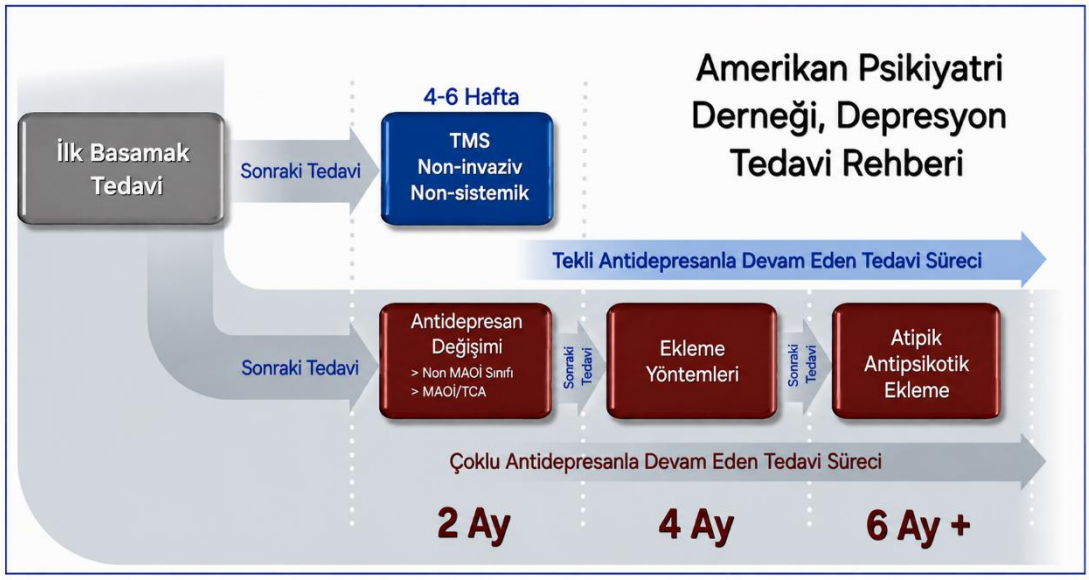
aTMS protokollerinde tedavi sayısının veya atım dozunun artırılması, özellikle yanıt süresini daha da kısaltma amacıyla yapıldığında ek güvenlik endişelerini gündeme getirebilir. TMS'nin şimdiye dek sistemik yan etkiler içermemesi ve nöbet riskinin düşük olması nedeniyle güvenli bir profil sergilediği kabul edilse de artan dozlarla birlikte bu profilin değişebileceği öngörülmektedir(238).

iTBS protokolleri ile tedaviye bağlı ortaya çıkan mani(254) ve rTMS uygulamalarında bildirilen anksiyete gibi yan etkiler(26,255), aTMS uygulamalarında hastaların dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca; hızlandırılmış protokollerin pediatrik, geriatrik ya da eşlik eden madde kullanımı bulunan farklı risk profillerine sahip hasta gruplarında güvenliğinin titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle nöbet riskini artırabilecek klinik durumları olan hastalarda güvenlik değerlendirmeleri daha da önem kazanmaktadır(238).

2.10. Tedaviye Dirençli Depresyonda Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Tedavi Kılavuzlarındaki Yeri

APA, 2010 yılında yayımladığı klinik uygulama kılavuzlarını güncelleyerek, MDB'de TMS'yi standart bir tedavi seçeneği olarak kabul etmiştir. TMS, özellikle antidepresan tedavilerden yeterli yanıt alamayan hastalar için önerilmektedir(256).

APA'ya göre; eğer birinci basamak antidepresan tedavileri depresyon semptomlarını yeterince hafifletememişse, sistemik olmayan bir tedavi yöntemi olarak TMS göz önünde bulundurulmalıdır (256).



Şekil 1. Amerikan Psikiyatri Birliği, MDB Tedavisinde TMS Önerileri

Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavileri Ağı (CANMAT) 2023 yetişkinlerde MDB'nin yönetimi için klinik kılavuzlar güncellemesinde;

Sol DLPFK üzerinden uygulanan yüksek frekanslı rTMS ve sağ-DLPFK üzerinden uygulanan düşük frekanslı rTMS ile birlikte ilk basamak protokol olarak önerilmektedir.

Her bir DLPFK'yı sırayla hedefleyen bilateral rTMS, ikinci basamak protokol olarak önerilmektedir ancak geç dönem depresyon için birinci basamak olarak düşünülebilir (Tablo 6).

Bazı klinik durumlarda TMS, MDB için ilk seçenek tedaviler olarak düşünülebilir. İlaç seçenekleriyle ilgili tolere edilebilirlik endişeleri varsa veya önceki bir atakta etkili olmuşsa, rTMS ilk seçenek tedavi olarak önerilebilir. Son olarak, ağır hastalık (örn. psikotik veya katatonik özellikleri olan MDB, ağır intihar düşüncesi ve kötüleşen fiziksel durum) haricinde, rTMS daha az invaziv olması ve bireylerin rTMS uygulanırken çalışmaya veya okula gitmeye devam edebilmeleri nedeniyle genellikle EKT'den önce düşünülmelidir" önerilerinde bulunulmuştur.

Tablo 6. CANMAT-2023 TMS Önerileri

Tedavi Basamakları	TMS Protokolü	Kanıt Düzeyi
Birinci Basamak	Sol DLPFK'ya iTBS	Seviye 1
	Sol DLPFK'ya yüksek frekanslı rTMS	Seviye 1
	Sağ DLPFK'ya düşük frekanslı rTMS.	Seviye 2
İkinci Basamak	DLPFK'ya Sıralı Bilateral rTMS (sağ düşük frekans, ardından sol yüksek frekans)	Seviye 1
	Sol DLPFK'ya hızlandırılmış iTBS	Seviye 3
	DLPFK'ya sıralı bilateral TBS (sağ-cTBS, ardından sol-iTBS)	Seviye 3

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) tarafından yayımlanan 2015 tarihli Girişimsel Prosedürler Kılavuzuna göre; rTMS, MDB tedavisinde kısa vadede yeterli etkinlik gösteren bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Ancak tedaviye verilen bireysel yanıtların değişkenlik göstermesi nedeniyle, rTMS uygulamalarının doğru hasta seçimiyle ve standart klinik yönetim, bilgilendirilmiş onam ile düzenli denetim süreçleri çerçevesinde yürütülmesi önerilmektedir. Kılavuz, özellikle antidepresan tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da farmakoterapinin uygun olmadığı hastalarda rTMS'nin uygulanabilirliğini vurgulamaktadır. Ayrıca komite rTMS için; hastalardan gelen geri bildirimlerin büyük ölçüde olumlu olduğunu belirtmiş ve bazı bireyler için oral antidepresan ilaç kullanımını sonlandırma olanağı gibi yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler sağladığını ifade etmiştir (257).

Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Psikiyatristler Koleji (RANZCP) duygudurum bozuklukları için klinik uygulama kılavuzuna (2020) göre; rTMS uygulamasına geçilmeden önce, hastaların farmakoterapi ve psikoterapiye yönelik makul sayıda ve yeterli sürede yapılan tedavi girişimlerine yanıt vermemiş olması gerekmektedir (134). Ayrıca tedavi sonrası ilk 6 ay içerisinde nüks oranının %77'ye kadar çıkabildiği bildirilmesi nedeniyle (258); mevcut kılavuzlara ek olarak, rTMS sonrasında da farmakoterapi ve elektrokonvülsif tedavide (EKT) olduğu gibi idame tedavisi önerilmektedir (91,180,259,260).

2.11. Teta Burst Stimülasyonu (TBS)

TBS, kortikal teta ritimlerini taklit ederek sinaptik iletimi artıran ve bu yolla kortikal uyarılabilirliği güçlendiren bir rTMS paradigmasıdır (261–263).

TBS protokolünde uyarılar, yüksek frekansta (50 Hz) üçlü patlamalar (burst) halinde ve her patlama arasında 200 milisaniyelik bir aralıkla (5 Hz, yani teta frekans aralığında) uygulanır (241).

TBS, bilinen diğer rTMS protokollerine kıyasla insan serebral korteksinde daha uzun süreli etkiler üretmek için daha az stimülasyon süresi ve daha düşük yoğunluk içerir (241).

TBS, yalnızca 40 saniye ile 3 dakika arasında değişen kısa sürede 600 uyarı darbesi iletirken, yaklaşık 18–25 dakika süren klasik rTMS protokolleriyle benzer düzeyde antidepresan etki sağlamaktadır (22,264,265).

Klinik araştırmalarda TBS'nin iki temel biçimi tanımlanmıştır: iTBS ve cTBS. iTBS protokolünde, 2 saniyelik stimülasyon dönemleri 8 saniyelik aralarla 192 saniye boyunca uygulanır ve toplamda 600 darbe içerir. Buna karşılık, cTBS'de aynı sayıda uyarı, 40 saniye boyunca kesintisiz olarak verilir(1).

iTBS, yüksek frekanslı rTMS'ye benzer şekilde nöral uyarılabilirliği artırıcı etkiler göstermekte olup, depresyon tedavisinde genellikle sol DLPFK'ya uygulanır. Öte yandan, cTBS sağ DLPFK'ya uygulanmakta ve düşük frekanslı rTMS'de (1 Hz) olduğu gibi nöronal uyarılabilirliği baskılayıcı etkiler ortaya koymaktadır (266,267).

2018 yılında TDD hastaları için FDA tarafından onaylanan ve iTBS olarak bilinen daha etkili bir rTMS formu, rTMS tedavi seanslarının süresini önemli ölçüde kısaltarak 37 dakikadan 3 dakikaya indirmiştir (237) ve eşdeğer antidepresan yanıtlar üretmektedir (22). FDA onaylı rTMS ve iTBS seansları 6 hafta boyunca günlük stimülasyon seanslarını (600 iTBS atımı) içerir ve bir çalışma hastaların %32'sinde remisyon ve %49'unda yanıt göstermiştir (22). Bir noninferiority çalışması, iTBS'nin yüksek frekanslı rTMS kadar etkili ve tolere edilebilir olduğunu, ancak günlük tedavi seanslarının önemli ölçüde daha kısa olması avantajına sahip olduğunu bulmuştur(4,22).

Son yıllarda, rTMS'nin terapötik etkisini artırmak amacıyla yeni uygulama modelleri geliştirilmiş olup, bu yaklaşımlardan biri de hızlandırılmış aralıklı Teta Burst Stimülasyonu (aiTBS) protokolüdür (1). aiTBS protokolleri, tedavi süresini kısaltmak amacıyla birkaç gün boyunca her gün birden fazla seans uygulanacak şekilde yapılandırılmıştır. Bu uygulama şekli ile toplam tedavi süresi ve toplam atım sayısı azaltırken, klinik yanıtın daha kısa sürede elde edilmesi hedeflenir. aiTBS, yalnızca hızlı etkili bir antidepresan yaklaşım olmakla kalmayıp, depresyona eşlik eden akut intihar düşüncelerinin tedavisinde de potansiyel bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Son dönemde yapılan çeşitli çalışmalar, bir haftalık aiTBS protokolünün hızlı antidepresan etki sağladığını ve umut verici sonuçlar ortaya koymakla beraber hastalar tarafından iyi tolere edilerek güvenli bulunmuştur (1).

Büyük bir randomize kontrollü çalışmada, hızlandırılmış bilateral TBS ile yüksek frekanslı rTMS arasında anlamlı bir fark bulmamıştır(4).

Buna karşın, hızlandırılmış cTBS'ye yönelik odaklanmış ve sistematik çalışmalar henüz sınırlıdır (1).

2.12. Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Tedaviye Dirençli Depresyon Tedavisindeki Yeri

Tablo 7. aTMS kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının Özellikleri

Yazarlar	Coil Şekli	Çalışma Tasarımı	Toplam Katılımcı Sayısı	aTMS Katılımcı Sayısı	Diğer Katılımcı Sayısı	Tanı	Uyarım Yeri	Hedefleme yöntemi
Akpinar ve ark. (2022) (268)	F8	ÇK-RKÇ-ÇT	38	**Aktif-sham:** 20 **sham-aktif:** 18	X	TDD	Sol DLPFK	5 cm Kuralı
Blumberger ve ark. (2021) (269)	F8	Sham Kontrollü	208	103 (günde iki kez)	105 (günde bir kez)	MDD	Sol DLPFK-sham uygulaması Pz bölgesine	fcMRI
Bröcker ve ark. (2019) (270)	F8	Açık Etiket	9	9	0	MDD (7) BD (2)	Sol DLPFK	5 cm Kuralı
Cantù ve ark. (2022) (271)	Kelebek	Açık Etiket	6	6	0	TDD: MDB (4) BD (2)	Sol DLPFK	5 cm Kuralı
Chen ve ark. (2021) (272)	F8	Üç kol-TK-RKÇ	295	211 (aTBS)	84 (günde bir kez 10Hz rTMS)	MDB (259) BD (36)	**1.grup:** sol-DLPFK **2.grup:** bilateral **3.grup:** bilateral	F3
Cole ve ark. (2020) (26)	F8	Açık Etiket	21	21	0	TDD (MDB:19 BD:2)	Sol DLPFK	fcMRI
Cole ve ark. (2022) (28)	F8	ÇK-RKÇ	29	15 aktif	14 sham	TDD	Sol DLPFK	fcMRI
Dai ve ark. (2025) (273)	F8	RKÇ	35	**FFP grubu:** 17 **MRI grubu:** 18	X	MDB	sol DLPFK	FFP grubu-MRI grubu
Duprat ve ark. (2016) (274)	F8	ÇK-ÇT-RKÇ	47	**aktif-sham:** 25 **sham-aktif:** 22	X	TDD	Sol DLPFK	MRI
Fitzgerald ve ark. (2020) (275)	F8	TK-RKÇ	74	36	38 (günde bir rTMS)	TDD	Sol DLPFK	F3
Mielacher ve ark. (2020) (276)	F8	ÇK-RKÇ	53	**aktif:** 35 **sham:** 18	X	MDB	Sol DLPFK ve LPK	fcMRI

Tablo 7. (Devamı)

Yazarlar	Coil Şekli	Çalışma Tasarımı	Toplam Katılımcı Sayısı	aTMS Katılımcı Sayısı	Diğer Katılımcı Sayısı	Tanı	Uyarım Yeri	Hedefleme yöntemi
Prato ve ark. (2025) (277)	F8	TK-RKÇ	31	18	13	MDB:22 BD:9	sol DLPFK	F3
Stöhrmann ve ark. (2023) (278)	F8	ÇK- sham kontrollü	20	**aktif:** 15 **sham**: 5	X	TDD	bilateral uygulama (sol DLPFK iTBS sağ DLPFK cTBS)	fcMRI
Tang ve ark. (2021) (279)	Black Dolphin Navigation Robot (S-50, China)	Açık etiketli-SK	30	15	15 SK	MDB	sol DLPFK	fcMRI
Wang ve ark. (2024) (252)	Dairesel	Açık Etiket	119	119	X	TDD	sol DLPFK	5 cm Kuralı
Wilkening ve ark. (2022) (280)	F8	DK-ÇT-RKT	81	aktif-sham:40 sham-aktif:41	X	MDB	Sol DLPFK	F3 + fcMRI
Williams ve ark. (2018) (253)	X	Açık Etiket	6	6	X	MDB (5) BD (1)	Sol DLPFK	fcMRI
Zhao ve ark. (2024) (29)	F8	RKÇ	44	iTBS:22 cTBS:22	X	TDD	**sağ DLPFK:** cTBS **sol DLPFK:** iTBS	MRI
Geoly, Andrew D. ve ark. (2025) (94)	F8	Havuzlanmış Analiz	46	46	X	TDD: 44 BD:1	Sol DLPFK	fcMRI

D/T/ÇK-ÇT-RKT= Dörtlü/Tek/Çift-Kör - Çapraz Tasarım - Randomize Kontrollü Çalışma; **DLPFK:** Dorsolateral Prefrontal Korteks; **DMPFK:** Dorsomedial Prefrontal Korteks; **LPK:** lateral parietal korteks; **MRI:** Manyetik Rezonans; **fcMRI:** Fonksiyonel Bağlantı Güdümlü MRI; **FFP:** (facial feature point/Yüz karakteristik noktası); **F8:** Sekiz şekilli coil; **F3:** F3 Beam Yöntemi; **MDB:** Major Depresif Bozukluk; **BD:** Bipolar Depresyon; **X:** belirtilmemiş/yok

Tablo 8. aTMS Kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının TMS Parametreleri

Yazarlar	İME (%)	TMS Frekansı (Hz)	Oturum Başına Atım Sayısı	Günlük Seans Sayısı	Toplam Atım Sayısı	Seanslar Arası Süre (Dakika)	Tedavi Gün Sayısı	Toplam Oturum Sayısı
Akpinar ve ark. (2022)(268)	110	10 Hz	1.000	2 s/g	20.000	X	10 g	20
Blumberger ve ark. (2021) (269)	120	iTBS	600	2 s/g	36.000	54 dk	30 g	60
Bröcker ve ark. (2019) (270)	80	iTBS	1.782	1+2+2+3+3+3+3+3 **ortalama 2,5 s/g**	35.640	20 dk	8 g	20
Cantù ve ark. (2022) (271)	80	30Hz iTBS	600	3 s/g	10.800	15 dk	6 g	18
Chen ve ark. (2021) (272)	**1.grup:** 120 2.**grup:** 80 **3.grup:** 120	**1.grup:** 10 Hz **2.grup:** iTBS + cTBS **3.grup:** iTBS + cTBS	**1.grup:** 3.000 **2.grup:** 600 cTBS 600 iTBS **3.grup:** 600 cTBS 600 iTBS	**1.grup:** 1 s/g **diğerleri:** 2-3 s/g	**1.grup:** 60.000 **2.grup:** 24.000 **3.grup:** 24.000	**2.grup:** 15 dk **3.grup:** 15 dk	**1.grup:** 20 g **2.grup:** 8 g **3.grup:** 8 g	**1.grup:** 20 **2.grup: 2**0 **3.grup:** 20
Cole ve ark. (2020) (26)	90	iTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50
Cole ve ark. (2022) (28)	90	iTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50
Dai ve ark. (2025) (273)	80	10	3.000	2	60.000	240-360 dk	10 g	20
Duprat ve ark. (2016) (274)	110	iTBS	1.620	5 s/g	32.400	15 dk	4 g	20

Tablo 9. (Devamı)

Yazarlar	İME (%)	TMS Frekansı (Hz)	Oturum Başına Atım Sayısı	Günlük Seans Sayısı	Toplam Atım Sayısı	Seanslar Arası Süre (Dakika)	Tedavi Gün Sayısı	Toplam Oturum Sayısı
Fitzgerald ve ark. (2020) (275)	Her iki gruba: 120	**1. grup:** iTBS **2.grup:** 10Hz	**1. grup:** 600 **2.grup:** 3150	1-3 s/g	**1. grup:** 12.600 **2.grup:** 63.000	15 dk	**1.grup:** 7 g **2.grup:** 20 g	21
Mielacher ve ark. (2020) (276)	80	iTBS	600-1.200	**Sol DLPFK:** günde 2 seans **Sol DLPFK + bilateral LPK:** günde 3 seans	**1. grup:** 18.000 **2.grup:** 18.000 **3.grup:** 9.000	5 dk	15 g	**Sol DLPFK grubu:** toplam 30 seans, **sol DLPFK + bilateral LPK grubu:** toplam 45 seans
Prato ve ark. (2025) (277)	120	10 Hz	3.000	**aTMS:** 4 s/g **rTMS:** 1s/g	60.000	**aTMS:** 60 dk	**aTMS:** 5 g **rTMS:** 20 g	20
Stöhrmann ve ark. (2023) (278)	120	iTBS ve cTBS	1.200	2 s/g	36.000	60 dk	15 g	30
Tang ve ark. (2021) (279)	90	iTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50
Wang ve ark. (2024) (252)	110	15 Hz	3.000	5 s/g	75.000	60 dk	5 g	25
Wilkening ve ark. (2022) (280)	110	iTBS	1.800	4 s/g	36.000	20 dk	5 g	20
Williams ve ark. (2018) (253)	120	iTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50
Zhao ve ark. (2024) (29)	100	iTBS-cTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50
Geoly, Andrew D. ve ark. (2025) (94)	90	iTBS	1.800	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50

İME: İstirahat Motor Eşiği; **a:** atım; **g:** gün; **s:** seans; **dk:** dakika

Tablo 10. aTMS Kullanılan Depresif Bozukluk Çalışmalarının Ölçek Yorumları

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Depresyon Direnç Değerlendirme Aracı	Akut Yanıt [%]	Akut Remisyon [%]	Takip Süresi	Takip Sonu Yanıt Durumu	Takip Sonu Remisyon Durumu	İlaç Kullanımı
Akpinar ve ark. (2022)(268)	HAM-D	Biri SSGİ, diğeri SNGİ olan 2 AD yanıtsızlık	**Aktif-sham:** %65 **sham-aktif:** %61,1 **genel yanıt:** %63	**Aktif-sham:** %40 **sham-aktif:** %44,4 **genel remisyon:** %42	X	X	X	Çalışmaya başlamadan en az 8 hafta sabit AD rejimi ve halihazırda SNGİ grubu AD kullanan
Blumberger ve ark. (2021) (269)	HAM-D	ATGF puanı ≥ 3	**Günde iki kez grubu:** %44,3; **Günde bir kez grubu:** %41,1	**Günde iki kez grubu:** %22,7 **Günde bir kez grubu:** %23,1	30 gün	G**ünde iki kez iTBS grubu:** %44,3 **günde bir kez iTBS grubu:** %41,1	**Günde iki kez iTBS grubu:** %22,7; **günde bir kez iTBS grubu:** 23,2	Çalışmadan başlamadan en az 4 hafta sabit AD rejimi
Bröcker ve ark. (2019) (270)	EADÖ	X	%55,50	X	X	X	X	X
Cantù ve ark. (2022) (271)	HAM-D; MADRS	2 AD ye yetersiz yanıt	%0	%0	X	X	X	Çalışmadan başlamadan en az 4 hafta sabit AD rejimi
Chen ve ark. (2021) (272)	QIDS-C16; QIDS-SR16	TRM Evre 2: 2 AD yanıtsız	**1.grup:** %51,4; **2.grup:** %44,1; **3.grup:** %36,8; **genel:** %43,7	**1.grup:** %34,7; **2.grup:** %26,9; **3.grup:** %24,1 **genel:** %28,2	4 hafta	Kalan 85 kişide **1.grup:** %31,8; **2.grup:** %57,6; **3.grup:** %36,7 **genel:** %43,5	Kalan 85 kişide **1.grup:** %31,8; **2.grup:** %27,3; **3.grup:** %30 **genel:** %29,4	Çalışmadan başlamadan en az 4 hafta önce ve çalışmada sabit AD rejimi. İlaç kullanmayanlar da mevcut.

Tablo 9. (Devamı)

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Depresyon Direnç Değerlendirme Aracı	Akut Yanıt [%]	Akut Remisyon [%]	Takip Süresi	Takip Sonu Yanıt Durumu	Takip Sonu Remisyon Durumu	İlaç Kullanımı
Cole ve ark. (2020) (26)	MADRS HAM-D	MEY	MADRS: %90,48 HAM-D: %90,48	MADRS: %90,48 HAM-D: %80,95	4 hafta	MADRS: %70 HAM-D: %75	MADRS: %60 HAM-D: %65	Çalışma sırasında sabit AD rejimi
Cole ve ark. (2022) (28)	MADRS	MEY>7 orta-şiddetli direnç	**Aktif grup:** %71,4 **sham grup:** %13,3	**Aktif grup:** %64,3 **sham grup:** %6,7	4 hafta	**Aktif grup:** %64,3 **sham grup:** %6,7	**Aktif grup:** 42,9 **sham grup:** 0	Çalışmadan başlamadan en az 4 hafta sabit AD rejimi
Dai ve ark. (2025) (273)	HAM-D BDÖ	X	**FFP grubu:** %64,7 **MRI:** %61,1	**FFP grubu:** %29,4 **MRI grubu:** %44,4	X	Gruplar arasında klinik etkinlik açısından anlamlı bir fark yok		Çalışma boyunca sabit AD rejimi
Duprat ve ark. (2016) (274)	HAM-D-24	En az 1 AD yanıtsız	**Aktif-sham:** %35 **sham-aktif: %**28,6 **genel yanıt:** %31.7	**Aktif-sham:** %25 **sham-aktif:** %4,8 **genel remisyon:** %14.6	2 hafta	**Aktif-sham:** %35 **sham-aktif:** %47,6 **genel yanıt:** %41.4	**Aktif-sham:** %30 **sham-aktif:** %38,1 **genel remisyon:** %34.1	Çalışmadan başlamadan en az 2 hafta psikotrop almadılar.
Fitzgerald ve ark. (2020) (275)	MADRS	TRM Evre 2: 2 AD yanıtsız	**1. grup:** %27,8 **2.grup:** %26,3	**1. grup:** %8,3 **2.grup:** %13,2	4 hafta	**1. grup:** %19,4 **2.grup:** %28,9	**1. grup:** %8,3 **2.grup:** %13,2	Çalışma sırasında stabil doz antidepresan
Mielacher ve ark. (2020) (276)	HAM-D BDÖ	X	Tüm gruplar için semptom azalması. Sadece sol DLPFK grubu en iyi yanıtı gösterdi.	Remisyon yok	12 hafta	Tüm gruplar için semptom azalması. Sadece sol DLPFK grubu en iyi yanıtı gösterdi.	Remisyon yok	Çalışma sırasında mevcut ilaç, grup psikoterapisi ve bilişsel eğitim gibi multimodal tedavilere devam edildi
Prato ve ark. (2025) (277)	MADRS BDÖ	En az 1 AD yanıtsız	**aTMS:** %72 **rTMS:** %38,5 (p=0,040)	**aTMS:** %67 **rTMS:** %15,4 (p=0,0001)	**aTMS:** 8 hafta **rTMS:** 4 hafta	**aTMS:** %83,3 **rTMS:** %38,5 (p = 0,011)	**aTMS:** %61 **rTMS:** %30,8 (p = 0,006)	Çalışmadan başlamadan en az 2 hafta sabit AD rejimi

Tablo 9. (Devamı)

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Depresyon Direnç Değerlendirme Aracı	Akut Yanıt [%]	Akut Remisyon [%]	Takip Süresi	Takip Sonu Yanıt Durumu	Takip Sonu Remisyon Durumu	İlaç Kullanımı
Stöhrmann ve ark. (2023) (278)	HAM-D	yeterli doz ve her biri en az 4 haftalık 2 AD yanıtsızlığı	**Aktif:** %53 **sham:** %40	**Aktif:** %20 **sham:** %0	X	X	X	Çalışma sırasında sabit doz AD; Ek olarak ilaç almayanlar da var
Tang ve ark. (2021) (279)	HAM-D MADRS	X	%93,33	%46,67	30 gün, 60 gün	30 gün: %100 60 gün: %86,67	30 gün: %80 60 gün: %86,67	Çalışma sırasında venlafaksin veya duloksetin kullandılar
Wang ve ark. (2024) (252)	HAM-D	2 başarısız AD denemesi	%57,98	X	4 hafta	%48,74	X	Çalışmaya başlamadan en az 1 hafta sabit doz AD
Wilkening ve ark. (2022) (280)	MADRS HAM-D BDÖ	X	**Aktif-sham:** %26,8 **sham-aktif:** %26,7	**Aktif-sham:** %26,8 **sham-aktif:** %24,4	2 hafta	**Aktif-sham:** %39 **sham-aktif:** %28,9	**Aktif-sham:** %39 **sham-aktif:** %15,6	59/81 ilaç kullanımı; ilaç kullanımı varsa son 2 hafta içinde sabit ilaç rejimi
Williams ve ark. (2018) (253)	HAM-D	MEY:14 ve üzeri	%83,3 yanıt	%66,7 remisyon	4 hafta	X	X	X
Zhao ve ark. (2024) (29)	HAM-D-24	MEY>7 orta-şiddetli direnç	**aiTBS:** %26,67 **acTBS:** %50,91	acTBS grubu aiTBS grubuna üstün (p=0,027)	4 hafta	**acTBS:** %54,54 **aiTBS:** %54,54	Takipte gruplar arasında üstünlük yok p=0,99	Çalışma boyunca sabit AD rejimi
Geoly, Andrew D. ve ark. (2025) (94)	MADRS	MEY	X	X	**12 hafta**	%37	%32,60	Çalışmaya başlamadan sabit doz antidepresan

SSGİ: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü; **SNGİ:** Serotonin ve Norepinefrin Gerialım İnhibitörü; **MEY:** Maudsley Evreleme Yöntemi; **TRM:** Thase-Rush Modeli; **ATGF:** Antidepresan Tedavi Geçmişi Formu; **cgiTBS:** (connectivity-guided/bağlantı güdümlü) iTBS; **MADRS:** Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği; **EADÖ:** Epidemiyolojik Araştırmalar Depresyon Ölçeği; **QIDS-C16** = Hızlı Depresif Semptomatoloji Envanteri-Klinisyen Tarafından Değerlendirilen Versiyon. **QIDS-SR16** = Hızlı Depresif Semptom Envanteri-Kendi Kendine Değerlendirilen Versiyon **X:** belirtilmemiş/yok; **AD:** Antidepresan

2.13. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun İntihar Düşünceleri Üzerindeki Yeri

TDD yüksek intihar riski ile ilişkisi nedeniyle önemli bir klinik zorluktur(29). İntihar düşünceleri (İD) ve intihar girişimleri dahil olmak üzere intihara eğilim, MDB hastalarında, MDB tanısı olmayan eşlenmiş kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha sık görülmektedir (281). Dünya çapında intihar girişiminde bulunan bireylerin %60'ından fazlasında MDB tanısı bulunmaktadır. MDB hastalarında intihar riski, genel popülasyona kıyasla yaklaşık 20 kat daha fazladır(282–284). Ayrıca, intihar sonucu yaşamını yitiren bireyler arasında en sık kaydedilen psikiyatrik tanının MDB olduğu bildirilmiştir(285–287). TDD hastalarının, MDB'li hastalara kıyasla intihar girişimi insidansı yaklaşık iki kat daha yüksek olmakla birlikte; yaklaşık %30'unun yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu bildirilmektedir(41). TDD'li hastalarda hafif düzeyde depresyon semptomları olsa bile intiharla ilişkili ölüm oranı MDB'li hastalara göre arttığı gözlemlenmiştir (106,288).

TDD'nin temel klinik özelliklerinden biri olan İD(289), sıklıkla birinci basamak tedavilere yetersiz yanıt vermektedir(290–293). İD, genel depresif semptomlardan bağımsız bir ilişki göstermekte olup (294–296), birinci basamak tedavilerin etkili şekilde hedefleyemediği, daha geniş ve özel bir semptom grubunun parçası olabileceğini düşündürmektedir(297).

Yapılan çalışmalar; TMS'nin, TDD'nin temel belirtileri olan anhedoni ve İD'yi hedefleyebileceğini ortaya koymaktadır(297).

Tedaviye direncin daha yüksek seviyeleri, intihar nedeniyle artmış mortalite riski ile ilişkili olduğundan(298) İD tedavisi özellikle önem arz etmektedir. Bu nedenle, aTMS'nin orta-ağır şiddetteki depresyonu olan TDD'li hastaların İD'sini azaltma potansiyelini değerlendirmek oldukça değerli ve önemlidir(29).

TDD hastalarında İD tedavisi için aTMS kullanan çalışmalar Tablo 6 ve 7 de özetlenmiştir.

Dokuz çalışmanın; beşi TDD, ikisi MDB, ikisi hem MDB hem BD tanılarını içermekteydi.

İncelenen çalışmalarda hedef bölge tespiti için dört farklı yöntem kullanılmıştır: dördü fcMRI, üçü MRI, biri F3 Beam, biri F3 Beam ile fcMRI beraber.

Çalışmalardan yedisi F8, biri ise kullandığı TMS cihazına özel bir coil kullanmış olup bir çalışma kullanılan coili belirtmemiştir.

Sekiz çalışma sol DLPFK'yı hedeflemiş olup biri sağ ve sol DLPFK'yı karşılaştırmalı olarak hedeflenmiştir.

Altı çalışmada kontrol grubu var. Üç çalışma açık etiketli.

Çalışmalarda bireysel İME'ye göre %90-%120 arasındaki yoğunlukları kullanmıştır.

İki çalışmada sağlıklı katılımcıları çalışmaya aldılar, ancak herhangi bir TMS tedavisi uygulamadılar.

Yedi çalışma iTBS, bir çalışmada cTBS ile iTBS; bir çalışmada 10 Hz frekansları kullanılmıştır.

Günde 4-10 arasında seans tedavi uygulanmıştır. Günlük atım sayısı 1620-3000 arasında değişmektedir. Toplam atım sayısı tek taraflı olarak 32.400-90.000 arasında değişmektedir.

Değerlendirme aracı olarak; iki çalışma İDÖ, iki çalışma C-SSRS, dört çalışma HAM-D 3.madde ile MADRS 10. maddeyi, dört çalışma BİDÖ, bir çalışma BDÖ 8. Madde, bir çalışma 24 soruluk HAM-D 3.maddeyi kullandı.

Dokuz çalışmada da aTMS den anlamlı fayda görüldü. Yanıt oranları %31,82-%100 oranında değişti. Sekiz çalışmada İD artışı izlenmedi. Yalnızca bir çalışmada faydalanım yanında %18,5 oranında kötüleşme izlendi. Bir çalışmada tedavi ve takip sonunda acTBS, aiTBS'ye göre üstün bulundu.

Bir çalışmada depresyon ile anksiyetedeki azalma, İD'de iyileşme ile ilişkili bulunurken bir çalışmada ise intihar riskindeki azalma, depresyondan bağımsız olarak bulunmuştur. Diğer yedi çalışma bu hususta bilgiye yer vermemiştir.

Tablo 11. İntihar Düşüncesine Uygulanan aTMS Çalışmalarının Özellikleri

Yazarlar	Coil Şekli	Çalışma Tasarımı	Toplam	aTMS Katılımcı	Diğer Katılımcı	Tanı	Uyarım Yeri	Hedefleme Yöntemi	İME (%)	TMS Frekansı (Hz)	Oturumda Atım	Günde Seans	Toplam Atım	Seanslar Arası (Dk)	Tedavi Günü	Toplam Oturum
Baeken ve ark. (2017) (243)	F8	ÇK-ÇT-RKÇ	44	aktif-sham:21 sham-aktif:23	SK:44	TDD	Sol DLPFK	fcMRI	%110	iTBS	1620 a/s	5 s/g	32.400	15 dk	4 gün	20 s
Cole ve ark. (2020) (26)	F8	Açık Etiket	21	21	0	TDD (MDB:19 BD:2)	Sol DLPFK	fcMRI	%90	iTBS	1800 a/s	10 s/g	90.000	50 dk	5 gün	50 s
Desmyter ve Ark. (2014) (299)	F8	ÇK-ÇT-RKÇ	12	aktif-sham:6 sham-aktif:6	X	TDD	Sol DLPFK	MRI	%100	iTBS	1620 a/s	5 s/g	32.400	15 dk	4 gün	20 s
Desmyter ve ark. (2016) (300)	F8	ÇK-ÇT-RKÇ	32 İD bildiren	aktif-sham:14 sham-aktif:18	X	TDD	Sol DLPFK	MRI	%110	iTBS	1620 a/s	5 s/g	32.400	15 dk	4 gün	20 s
Li ve ark. (2024) (301)	X	Açık etiketli	32	32	X	MDB	Sol DLPFK	fcMRI	%90	iTBS	1.800 a/s	10 s/g	90.000	50 dk	5 gün	50 s
Prato ve ark. (2025) (277)	F8	TK-RKÇ	31	18	13	MDB:22 BD:9	Sol DLPFK	F3	%120	10 Hz	3.000 a/s	aTMS: 4 s/g rTMS: 1s/g	60.000	aTMS: 60 dk	aTMS: 5 g rTMS: 20 g	20 s
Tang ve ark. (2021) (279)	Black Dolphin Navigation Robot (S-50, China)	Açık etiketli-SK	30	15	15 SK	MDB	Sol DLPFK	fcMRI	%90	iTBS	1.800 a/s	10 s/g	90.000	50 dk	5 gün	50 s
Wilkening ve ark. (2022) (280)	F8	DK-ÇT-RKÇ	81	aktif-sham:40 sham-aktif:41	0	MDB	Sol DLPFK	F3 + fcMRI	%110	iTBS	1800 a/s	4 s/g	36.000	20 dk	5 gün	20 s
Zhao ve ark. (2024) (29)	F8	RKÇ	44	iTBS:22 cTBS:22	X	TDD	Sağ DLPFK: cTBS Sol DLPFK: iTBS	MRI	%100	iTBS-cTBS	1.800 a/s	10 s/g	90.000	50 dk	5 g	50 s

ÇK-ÇT-RKT: Çift-Kör-Çapraz Tasarım-Randomize Kontrollü Çalışma; ÇM: Çok Merkezli; SK: Sağlıklı Kontrol; İME:İstirahat Motor Eşiği, DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks; MRI: Manyetik Rezonans görüntüleme; fcMRI: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; F8: sekiz şekilli coil; F3: Beam F3 yöntemi; ; a:atım; g:gün; s:seans; dk:dakika; TDD: Tedaviye Dirençli Depresyon; MDB: Major Depresif Bozukluk; BD: Bipolar Depresyon; X: belirtilmemiş/yok

Tablo 12. İntihar Düşüncesine Uygulanan aTMS Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Tedavi Sonu Sonuç	Tedavi Sonu Yorum	Takip Süresi	Takip Sonu Sonuç	Takip Sonu Yorum	İlaç Durumu	Önemli Husus	İD Kötüleşme
Baeken ve ark. (2017) (243)	İDÖ	X	İD azalma istatistiksel eğilim gösterdi (p=0.05)	X	X	X	Çalışmadan 2 hafta önce ilaçları kesilmiş	X	olmadı
Cole ve ark. (2020) (26)	C-SSRS; HAM-D 3. madde; MADRS 10. madde	C-SSRS: %100 HAM-D 3. madde; MADRS 10. madde: %95,2 remisyon	anlamlı	4 hafta	C-SSRS:%100 HAM-D 3. madde: %90 MADRS 10. madde: %80 remisyon	anlamlı	Çalışma sırasında sabit doz antidepresan	X	olmadı
Desmyter ve Ark. (2014) (299)	BİDÖ	X	İD'de anlamlı bir azalma oldu, ancak gruplar arasında anlamlı fark yok.	X	X	X	Çalışmadan 2 hafta önce ilaçları kesilmiş	X	olmadı
Desmyter ve ark. (2016) (300)	BİDÖ	Başlangıç puanı: 13,3 [95%CI = 10,5-16,1] İki haftalık tedaviden sonraki puanı 7,53 [95%CI = 4,5-10,5]	Her iki grup da anlamlı fayda gördü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok.	2 hafta	2 haftalık takipte: 5,26 [95%CI = 2,5-8,2]	Genel azalma: %60,5	X	İntihar riskindeki azalma, depresyondan bağımsız.	olmadı
Li ve ark. (2024) (301)	HAM-D 3. madde; BİDÖ; MADRS 10. madde	yanıt: %65,63 remisyon:%56,25	başlangıca göre anlamlı fark (p<0,001)	4 hafta	yanıt: %93,33 remisyon: %75,00	tedavi sonu ve takip sonu arasında anlamlı fark	X	İD için yanıt BİDÖ≥ %50 azalma, remisyon BİDÖ<6	olmadı
Prato ve ark. (2025) (277)	İDÖ	X	Her iki grup da anlamlı fayda gördü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok.	aTMS: 8 hafta rTMS:4 hafta	X	Her iki grup da anlamlı fayda gördü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok.	Çalışmaya başlamadan en az 2 hafta önce sabit AD rejimi	X	olmadı
Tang ve ark. (2021) (279)	BİDÖ>6; HAM-D 3. madde; MADRS 10. madde	yanıt: %86,67 remisyon: %53,33	başlangıca göre anlamlı fark (p<0,001)	30 gün-60gün	**30 gün**: yanıt: %93,33 remisyon: %80 **60 gün:** yanıt: %86,67 remisyon: %86,67	başlangıca göre anlamlı fark	Çalışma sırasında venlafaksin veya duloksetin kullandılar	X	olmadı
Wilkening ve ark. (2022) (280)	C-SSRS; HAM-D 3. madde; MADRS 10. madde; BDÖ 8. madde	X	X	2 hafta	C-SSRS: %61,7 HAM-D: %44,4 MADRS: %38,3 BDÖ: %39,1	aktif-sham ile sham-aktif arasında anlamlı fark yok	59/81 ilaç kullanımı; ilaç kullananlar son 2 hafta içinde sabit rejim	X	C-SSRS: %17,3 HAM-D: %18,5 MADRS: %17,3 BDÖ: %6,2
Zhao ve ark. (2024) (29)	BİDÖ; HAM-D-24 3. sorusu	aiTBS: %26,67 acTBS: %50,91	acTBS grubu aiTBS grubuna üstün (p=0,027)	4 hafta	acTBS: %72,73 aiTBS: %31,82	acTBS grubu aiTBS grubuna üstün (p=0,007)	Çalışma boyunca sabit AD rejimi	Azalan anksiyete ile depresyon, İD'de iyileşme ile ilişkili	olmadı

MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; C-SSRS: Kolombiya İntihar Ciddiyet Derecelendirme Ölçeği; X: belirtilmemiş/yok; AD: Antidepresan; İDÖ: İntihar Düşüncesi Ölçeği; BİDÖ: Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği

2.14. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun İnsomnia Tedavisindeki Yeri

Depresyon hastalarında uyku bozukluklarının oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, depresyon tanısı alan bireylerin yaklaşık %32-80'inin insomnia yaşadığını ortaya koymaktadır(302–305). Öte yandan, insomnia yaşayan bireylerin depresyon geliştirme olasılıkları daha yüksek olup, insomnianın devam etmesi yeni depresif epizodların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir (306,307). Yüksek komorbidite oranı ile birlikte, insomnia yalnızca MDB'nin klinik bir belirtisi değil, aynı zamanda MDB ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür(308).

Yapılan birçok çalışmada, uyku kalitesindeki artışın depresif bozukluk hastalarında önemli bir iyileşme göstergesi olduğunu ortaya konulmuştur(309,310). Uyku kalitesindeki bu iyileşme depresyon belirtileri üzerinde olumlu etkiler sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların bilişsel ve sosyal işlevselliklerini geliştirmekte ve genel iyileşme süreçlerine anlamlı katkılar sunmaktadır(311,312).

TMS tedavisi, GABA yoluyla çıkan retiküler aktivasyon sistemindeki sinaptik bağlantıların zayıflatılması ile NREM uykusunu destekler ve beyindeki yavaş dalga aktivitelerini artırır(313,314). NREM uykusu sırasında EEG ile ölçülen delta dalga gücündeki azalma, MDB hastalarında duygu durum iyileşmesiyle doğrusal bir ilişki göstermektedir(307).

Literatür incelendiğinde, TMS'nin uyku kalitesi üzerindeki etkilerine ilişkin ortak bir görüş mevcut olmayıp oldukça heterojendir (315). Çalışmalar; uygulanan TMS parametreleri (yüksek ve düşük frekanslar, motor eşik yüzdesi, anatomik hedef bölge, tedavi süresi ve uygulama aralıkları) ve kullanılan değerlendirme yöntemleri açısından çeşitlilik göstermektedir. Tedaviler farklı tanılara sahip bireylerde, değişik bilinç ve uyku düzeylerinde uygulanmıştır. Bu alandaki akademik çalışmaların büyük bir kısmında subjektif uyku değerlendirme yöntemleri kullanılmış olup, bu durum literatürde çeşitli ve karşılaştırılabilir olmayan sonuçlara yol açmıştır. Uykuya ilişkin mevcut bilgi düzeyi ve TMS'nin uyku üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların çoğunlukla küçük örneklem büyüklüklerine sahip olması nedeniyle kesin sonuçlara ulaşmak güçtür. Ayrıca, düşük frekanslı rTMS'nin (inhibitör) ve yüksek frekanslı

rTMS'nin (eksitatör) farklı nörolojik etkiler oluşturması, bu iki uygulamanın uyku üzerindeki etkilerinin de birbirinden farklı olabileceğini düşündürmektedir. Uyarımın etkileri, uygulamanın yapıldığı bilinç düzeyine (örneğin uyanık ya da uykuda) bağlı olarak da değişiklik gösterebileceğine dair veriler mevcuttur(316).

Hafif şiddet ve üzerinde depresif duygu durum gösteren hastalarda TMS'nin uyku kalitesine yönelik tedavi edici etkinliğini inceleyen çalışmalar tablo 11 ve 12'de özetlenmiştir.

Dokuz çalışmanın; ikisi TDD, iki MDB, biri MDB ve BD, birisi TDD ve BD, birisi post-stroke MDB, biri Kokain Kullanım Bozukluğu, biri yaygın anksiyete bozukluğu tanılarını içermekteydi. Depresyon şiddetleri hafif-ağır arasında değişmekteydi.

İncelenen çalışmalarda hedef bölge tespiti için dört farklı yöntem kullanılmıştır: ikisi MRI, ikisi 5 cm kuralı, biri 10-20 yöntemi, biri USG tabanlı nöronavigasyon. Üçü yöntem belirtmedi.

Çalışmalardan altısı F8 coil kullandı. Üçü is belirtmedi. Aktif uygulamada coil belirtmeyenlerden biri sham coil kullandı.

Sekiz çalışma sol DLPFK'yı hedeflemiş olup biri sağ DLPFK'yı hedeflenmiştir.

Beş çalışmada kontrol grubu var. Bir çalışma retrospektif.

Çalışmalarda bireysel İME'ye göre %80-%120 arasındaki yoğunlukları kullanmıştır.

Bir çalışmada iTBS, altı çalışmada 1-20 Hz ferakansında rTMS, bir çalışmada 10 Hz rTMS ile agomelatin kombinasyonu, bir çalışmada 10 Hz rTMS ile Farkındalık Temelli Stres Azaltma (FTSA) kombinasyonu kullanılmıştır.

Bir çalışmada günde beş seans tedavi uygulanmıştır. Diğerleri günde bir seans uygulamıştır. Günlük atım sayısı 600-5.000 arasında değişmektedir. Toplam atım sayısı 10.000-90.000 arasında değişmektedir.

Değerlendirme aracı olarak; bir çalışmada Atina Uykusuzluk Ölçeği (AUÖ), dört çalışma PUKİ, bir çalışma PUKİ ile UŞİ, bir çalışma EEG ile Polisomnografi (PSG), bir çalışmada ise aktigrafi kullanılmıştır.

Beş çalışmada değerlendirme araçlarında anlamlı sonuçlar elde edildi. TMS seans süresi, uyarım sıklığı ve kombinasyon tedavilerini analiz eden bu çalışmalarda TMS'nin hafif depresif duygu durumdan daha ağır olan hastaların uyku kalitesini anlamlı şekilde iyileştirebileceği gösterilmiştir. Alt grup analiz sonuçlarıyla; 1 Hz uyarım sıklığının, 4 haftadan uzun tedavi süresinin hafif depresif duygudurumdan daha ağır olan hastalarda uyku kalitesinin tedavisinde rTMS'nin etkinliği için daha yüksek güvenilirliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır(317). Retrospektif olarak gerçekleşen bir çalışmada; TDD hastalarına uygulanan aTMS tedavisinin insomnia yaşayan ve başlangıç PUKİ:12,85 ± 4,75 UŞİ:18,21 ± 9,45 puanları olan hastaların 2 haftalık hızlandırılmış tedavi ile PUKİ:6,75 ± 5,01 UŞİ:5,75 ± 6,70 puanlarına gerilediği gösterilmiş olup uykusuzluk şiddetinde önemli bir azalma ve aTMS sonrası uyku kalitesinde iyileşme sonucuna varılmıştır(318).

Dört çalışmada faydalanım bildirilmedi: On üç hastadan oluşan bir çalışmada sol DLPFK'ya toplam 60.000 atım 10 Hz rTMS'nin depresyon hastalarında uyku kalitesi üzerinde güçlü etkileri olmadığı (319), sham kontrollü bir çalışmada sol DLPFK'ya 5 Hz 50.000 atım rTMS'nin sham uygulamaya üstünlüğünün olmadığı(320), 16 hastadan oluşan sol DLPFK'ya uygulanan 10 Hz 50.000 atım rTMS nin objektif uyku-uyanıklık ölçümleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı(321), aktif 155 hastadan oluşan sol DLPFK'ya uygulanan 10 Hz 90.000 atım rTMS'nin sham uygulamaya üstünlüğünün olmadığı sonuçlarına varılmıştır(322).

Tablo 13. Hafif Şiddet ve Üzerinde Depresif Duygu Durum Gösteren Hastalarda TMS'nin Uyku Kalitesine Yönelik Çalışmaların Özellikleri

Yazarlar	Çalışma Tasarımı	Coil Şekli	Depresyon Şiddeti	Toplam (n)	aTMS Katılımcı	Diğer Katılımcı	Tanı	Uyarım Yeri	Hedefleme yöntemi	İME (%)	TMS Frekansı	Müdahale Türü	Günde seans	Tedavi Günü ve Seansı	Oturumda Atım	Toplam Atım
Antczak J. ve ark. (2017) (319)	Açık Etiketli	F8	Orta	13	X	0	**MDB ve BD**	sol DLPFK	5 cm Kuralı	110-120	10 Hz	rTMS	1 s/g	4 h/20s	3.000	**60.000**
Duan H. R. ve ark (2023) (323)	RKÇ-ÇK-Sham kontrollü	X	Orta	72	X	**1.grup:** Aktif+MF: 24 **2.grup:** Sham+MF: 24 **3.grup:** Sham+GPB: 24	**Post-stroke MDB**	sol DLPFK	X	80	10 Hz	rTMS + FTSA	1 s/g	4 h/20s	1.400	**28.000**
Garza-Villarreal ve ark. (2021) (320)	RKÇ-ÇK	F8	Hafif	44	X	aktif: 24 sham:20	**KKB**	sol DLPFK	MRI	100	5 Hz	rTMS	1 s/g	2 h/10s	5.000	**50.000**
Huang Z. ve ark. (2018) (324)	RKÇ-ÇK-Sham kontrollü	F8	Hafif	36	X	Aktif:18 Sham:18	**YAB**	sağ DLPFK	10-20 sistemi	90	1 Hz	rTMS	1 s/g	2 h/10s	1.500	**15.000**
Kaur M. ve ark. (2019) (321)	Açık Etiketli	F8	Orta-Ağır	16	X	0	**TDD ve BD**	sol DLPFK	MRI	110	10 Hz	rTMS	1 s/g	4 h/20s	2.500	**50.000**
Pu Z. ve ark. (2023) (325)	RKÇ-Açık Etiketli-Sham kontrollü	X	Hafif-Orta	100	X	Aktif:50 rTMS Sham:50	**MDB**	sol DLPFK	X	120	10 Hz	rTMS + agomelatin	1 s/g	4 h/20s	2.000	**40.000**
Rosenquist P. B. ve ark. (2013) (322)	RKÇ-Sham kontrollü-ÇM	aktif: X Sham: sham coil	Orta ve üstü	301	X	aktif:155 Sham:146	**TDD**	sol DLPFK	5 cm Kuralı	120	10 Hz	rTMS	1 s/g	6 h/30 s	3.000	**90.000**
Saeki T. ve ark. (2013) (326)	Açık Etiketli	F8	Orta	14 erkek	X	X	**MDB**	sol DLPFK	USG tabanlı bir navigasyon	80-110	20 Hz	rTMS	1 s/g	2 h/10s	1.000	**10.000**
Uygur H. ve ark. (2024) (318)	RS	F8	Orta-Ağır	28	28	X	**TDD**	sol DLPFK	X	80	iTBS	iTBS	5 s/g	10g/50s	600	**30.000**

ÇK-RKÇ: Çift-Kör-Randomize Kontrollü Çalışma; **ÇM:** Çok Merkezli; **İME:**İstirahat Motor Eşiği, **DLPFK:** Dorsolateral Prefrontal Korteks; **MRI:** Manyetik Rezonans görüntüleme; **F8:** sekiz şekilli coil; **F3:** Beam F3 yöntemi; ; **a:** atım; **h:** hafta; **g:**gün; **s:**seans; **TDD:** Tedaviye Dirençli Depresyon; **MDB:** Major Depresif Bozukluk; **BD:** Bipolar Depresyon; **KKB:** Kokain Kullanım Bozukluğu; **YAB:** Yaygın Anksiyete Bozukluğu; **X:** belirtilmemiş/yok; **MF:** Mindfulness; **GPB:** Genel Psikolojik Bakım; **USG:** Ultrasonografi; **FTSA:** (Mindfulness-Based Stress Reduction / Farkındalık Temelli Stres Azaltma)

Tablo 14. Hafif Şiddet ve Üzerinde Depresif Duygu Durum Gösteren Hastalarda TMS'nin Uyku Kalitesine Yönelik Çalışmaların Sonuçları

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Tedavi Sonu Değerlendirme Puanları	Tedavi Sonu Değerlendirme Yorumu	Takip Süresi	Takip Sonu Değerlendirme	Takip Sonu Yorumu	İlaç Durumu
Antczak J. ve ark. (2017) (319)	AUÖ, uyku günlüğü ve aktigrafi	AUÖ azalma eğilimi göstermiştir. Uyku günlükleri ve aktigrafide anlamlı bir değişiklik görülmedi	yüksek frekanslı rTMS'nin depresyon hastalarında uyku kalitesi üzerinde güçlü etkileri olmadı	X	X	X	X
Duan H. R. ve ark (2023) (323)	1.grup: PUKİ: 10,87 ± 1,87	1.grup: PUKİ: 7,43 ± 1,70	1.grup PUKİ puanları diğer gruplardan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş	8 h	1. grup: PUKİ: 4.35 ± 1.19	1.grup anlamlı düzeyde fark göstermeye devam etmiş.	X
Garza-Villarreal ve ark. (2021) (320)	PUKİ başlangıç aktif grup:10,8 ± 4,2	PUKİ tedavi sonu aktif grup:8,6 ± 3,4	sham uygulama ile benzer sonuç	X	X	X	X
Huang Z. ve ark. (2018) (324)	PUKİ başlangıç aktif grup:12.61±2.85	PUKİ tedavi sonu aktif grup:7.06±2.75 %44 cevap	uykusuzluk semptomlarında anlamlı iyileşme aktif grupta gösterildi	1 ay	PUKİ takip sonu: 7.28±3.37 %42 cevap	anlamlı iyileşme aktif grupta devam etti.	Çalışmaya katılımdan en az 3 ay önce sabit rejim AD
Kaur M. ve ark. (2019) (321)	Aktigrafi cihazı	X	rTMS'nin objektif uyku-uyanıklık ölçümleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı sonucu	X	X	X	En az 2 hafta önceden sabit tedavi rejimi
Pu Z. ve ark. (2023) (325)	PUKİ:14.62±3.84	PUKİ: 7,06 ± 2,87	PUKİ'ye göre yanıt Aktif: %66 sham:%42 aktif grup anlamlı.	4 hafta	PUKİ: 4,38 ± 1,24	Aktif grup anlamlı	X
Rosenquist P. B. ve ark. (2013) (322)	HAM-D uyku maddeleri	X	Aktif ve sham uygulama arasında anlamlı fark bulunamamış.	X	X	X	TMS süresince ilaç tedavisi yok.
Saeki T. ve ark. (2013) (326)	EEG ve PSG kullanıldı	X	Evre II-IV için sonraki uyku derinliğini artırdı	X	X	X	X
Uygur H. ve ark. (2024) (318)	PUKİ:12,85 ± 4,75 UŞİ:18,21 ± 9,45	PUKİ:6,75 ± 5,01 UŞİ:5,75 ± 6,70	Tüm uyku parametrelerindeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı.	X	X	X	X

AUÖ: Atina Uykusuzluk Ölçeği; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi; **HAM-D:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17; **EEG:** Elektroensefalografi; **PSG:** Polisomnografi; **UŞİ:** Uykusuzluk Şiddeti İndeksi; **AD:** Antidepresan

2.15. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Bilişsel İşlevlere Etkisi

MDB; çalışma belleği, yürütücü işlevler ve işlemleme hızı başta olmak üzere birçok bilişsel alanda görülen yaygın bilişsel bozukluklarla ilişkilidir(327,328). MDB ile ilgili mevcut çalışmaların büyük bir kısmı, bilişsel bozukluklar ve tedavisi hususuna yeterince yönelmemiştir(329). Oysa yapılan araştırmalar, bilişsel işlev bozukluklarının depresif semptomlar geriledikten sonra da devam edebildiğini ve bu durumun mesleki ve sosyal işlevsellikte kalıcı bozulmalara yol açarak depresyonun tekrar etme riskini artırdığını göstermektedir(330). Bu bulgular, depresif hastalarda bilişsel süreçlerin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Dikkat, görsel ve sözel kısa-uzun süreli bellek, psikomotor hız ve yürütücü işlevler gibi birçok alanı kapsayan bilişsel yetilerdeki gerileme, depresyonun en sık görülen semptomlarından biridir(331,332). Klinik iyileşme sağlansa dahi, bu bilişsel yetersizlikler bireylerin iş verimliliğini azaltarak psikososyal işlevselliği olumsuz etkilemekte(333), sosyal ilişkilerde yeterli şekilde yer alma kapasitesini sınırlamakta ve genel yaşam kalitesini düşürmektedir(331,333). Ayrıca MDB hastalarında gözlenen bilişsel bozukluklar nüks riskini artırabilmekte, baş etme becerilerini azaltmakta ve tedaviye uyum ile tedavi yanıtını da olumsuz yönde etkileyebilmektedir(332).

Bilişsel kontrol, prefrontal korteksin temel işlevlerinden biridir. Prefrontal korteks, duygu ve biliş ile ilişkili hemen tüm kortikal ve subkortikal yapılarla bağlantılı olan kortikal bölge topluluğudur. Özellikle prefrontal korteksin lateral bölgelerinin, özellikle sol DLPFK'nın, bilişsel kontrol süreçlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (334). Bu durum nörogörüntüleme çalışmalarla da desteklenmiştir(335,336). DLPFK ağındaki işlevsel değişikliklerin, MDB tanısı alan hastalardaki bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(337). Ayrıca sol DLPFK'ya uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin yürütücü işlevleri iyileştireceğini ve sağ DLPFK'ya uygulanan düşük frekanslı rTMS'nin epizodik belleği ve görsel algıyı geliştirebileceğini öne süren bazı umut verici sonuçlar da gözlemlenmiştir(338).

Kortikal uyarılabilirliğin inhibisyonu ile ilişkili olan sağ cTBS, TDD hastalarında prefrontal fonksiyonu kötüleştirme potansiyeline sahip olacığını düşünen çalışmalar olsa da(339); sağ DLPFK'ya uygulanan rTMS'nin dikkat, dil işlevi, görsel-

uzamsal işlev ve epizodik bellekte anlamlı iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(340).

Yine de rTMS'nin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerinin, büyük ölçüde kullanılan protokollere ve rTMS parametrelerine bağlı olduğu ve bu nedenle her çalışmada tutarlı bir şekilde ortaya çıkmadığı görülmektedir(341).

Bilişsel kontrolü incelemek için TMS kullanan çalışmalar tablo 10 ve 11'de özetlenmiştir.

On bir çalışmanın; onu depresif bozukluk (TDD=8, MDB=1 MDB+BD=1), biri hafif bilişsel bozukluk tanılarını içermekteydi.

İncelenen çalışmalarda hedef bölge tespiti için üç farklı tür kullanılmıştır: bireysel MRI ve nöronavigasyon; 5 cm kuralı ve 10-20 sistemi.

Uyarımı iyileştirmek amacıyla iki farklı bobin kullanılmıştır: 8 şekilli ve H1 coil.

On bir çalışmanın yedisinde sol DLPFK (Yıldız ve ark. (2023); Bahun ve ark. (2022); Salçini ve ark. (2018); Concerto ve ark. (2015); Kedzior ve ark. (2012); Yuan ve ark. (2021); Naim-Feil ve ark. (2015)), üçünde bilateral DLPFK (Rostami ve ark. (2022); Holczer ve ark. (2021); Cheng ve ark. (2016)), birinde sol veya sağ DLPFK (Nadeau ve ark. (2014)) hedeflenmiştir.

On çalışmada kontrol grubu var: Cheng ve ark. (**2016**) ile Yuan ve ark. (2021) 90 derecelik açı ile; Concerto ve ark. (**2015**) ile Yıldız ve ark. (**2023**) 45 derecelik açı ile sham uyarım uyguladı; Holczer ve ark (**2021**) coili kafa derisinden 4 cm yükseltmek için plastik bir blok kullandı; Nadeau ve ark. (2014) ile Şalçini ve ark. (2018), hepsi aynı şekilde hasta grubuyla aynı prosedürü kullanarak sham bobini kullandılar. Nadeau ve ark. (2014) 2 cm çapında EMG elektrotları sham tedavisiyle eş zamanlı olarak kafa derisine elektriksel uyarı vermek için uyarıcı yüzeyin altına yerleştirildi. Bahun ve ark. (2022) ile iki gurubu tedavi sürelerini 2 hafta ve 3 hafta olarak ayırdı.

Kedzior ve ark. (**2012**), Naim-Feil ve ark. (**2016**) ve Yıldız ve ark. (**2023**); sağlıklı katılımcıları bilişsel değerlendirme görevlerindeki normal performanslarını

değerlendirmek için çalışmaya aldılar, ancak herhangi bir TMS tedavisi uygulamadılar.

Bir çalışma retrospektif düzenlenmiştir.

Çalışmaların çoğunluğu bireysel İME'ye göre %80-%120 arasındaki yoğunlukları kullanmıştır. Holczer ve ark. (2021) ise maksimum uyarıcı çıktısının %30'u uygulanmıştır.

İki çalışmada derin TMS (dTMS) kullanılmıştır; iki çalışmada cTBS ve iTBS; bir çalışmada düşük frekanslı rTMS kullanılmıştır; dokuz çalışmada yüksek frekanslı rTMS kullanılmıştır.

Toplam atım sayısı tek taraflı olarak 8.000-75.000 arasında değişmekte olup Rostami ve ark. (2022) tarafından bilateral olarak sol DLPFK 75.000 atım ve sağ DLPFK 30.000 atım olmak üzere 105.000 atım uygulanmıştır.

Görsel-mekansal yönetici işlevler, uyaranları ve konumlarını tanımlamayı içerir. Beş çalışma, bu bilişsel işlevi farklı yöntemlerle değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde blok tasarım alt testi kullanılmıştır. Bu testte katılımcılardan, değerlendirici tarafından sunulan bir deseni, artan sayıda özdeş blok kullanarak yeniden oluşturmaları istenmiştir. Bu yöntemi kullanan çalışmalar: Nadeau ve ark. (2014) ve Bahun ve ark. (2022)'dir. Nadeau ve arkadaşları (2014), bu testi sol ve sağ DLPFK'ya uygulanan rTMS ile birlikte kullanmış ve başlangıç ile üç ay sonrası arasında anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Buna karşın, Bahun ve ark. (2022), blok tasarım testini sol DLPFK'ya uygulanan dTMS ile birlikte kullanmış ve zamana bağlı anlamlı bir etki saptamıştır ($p = 0,022$). Rostami ve ark. (2022) ise farklı bir görev olan Stockings of Cambridge testini kullanmıştır. Bu testte katılımcılardan, üç renkli topun düzenini mümkün olan en az hamle ile önceden gösterilen modele uygun şekilde kopyalamaları istenmiştir. Rostami ve arkadaşları (2022), bu testi sol DLPFK'ya yüksek ve sağ DLPFK'ya düşük frekansılı rTMS ile birlikte değerlendirmiş ve tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulmuştur. Kedzior ve ark. (2012) sol DLPFK'ya yüksek frekanslı rTMS uygulamış ve bilişsel değerlendirme için RBANS testini iki alt başlık üzerinden incelemiştir: şekil kopyalama ve çizgi yönelimi. Her iki

testte de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Yuan ve ark. (2021) ise MoCA ile değerlendirmiş olup testi alt başlıklarda incelememiştir. Ancak MoCa total puanında anlamlı iyileşme bildirilmiştir.

Yürütücü işlevler, diğer bilişsel yetileri ve davranışları kontrol etmek ve koordine etmek için kullanılan üst düzey bilişsel becerileri ifade eder. Bahun ve ark. (2022), Nadeau ve ark. (2014), Şalçini ve ark. (2018) ve Yıldız ve ark. (2023) çalışmalarında iz sürme testini (İST) uygulamışlardır. İz sürme testi, iki bölümden oluşur: İST-A ve İST-B. Her iki testte de katılımcılardan, sayfaya rastgele yerleştirilmiş 24 ardışık daireyi bir çizgiyle birleştirmeleri istenmiştir. İST-A'da sadece rakamlar, İST-B'de ise katılımcıların rakam ve harfleri dönüşümlü olarak sıralamaları gerekmektedir. Bahun ve ark. (2022), sol DLPFK'ya uygulanan dTMS ile İST görevini birleştirmiş ve zamanın ana etkisinde anlamlı bir fark saptamıştır (İST zaman; $p = 0.022$). Şalçini ve ark. (2018) ise sol DLPFK'ya rTMS uygulayarak İST performansını değerlendirmiş, ancak anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Yıldız ve ark. (2023), sol DLPFK'ya rTMS uyguladığı çalışmasında İST-A ($p = 0.001$) ve İST-B ($p = 0.011$) skorlarında anlamlı bir iyileşme gözlemlemiştir. Ancak, tedavi grubu ile sham grup karşılaştırıldığında bu farklar anlamlılığa ulaşmamıştır. Nadeau ve ark. (2014), İST görevini sol ve sağ DLPFK'ya rTMS uygulayarak değerlendirmiş, ancak başlangıç ile 3 ay sonrası arasında anlamlı bir fark ($p = 0.944$) saptamamıştır. Concerto ve ark. (2015), farklı bir test olan Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB) kullanmıştır. FDB, frontal loblarla ilişkili belirli bilişsel ve davranışsal alanlara karşılık gelen altı alt testten oluşmaktadır. Concerto, sol DLPFK'ya yüksek frekanslı rTMS uygulamış ancak tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişiklik gözlemlememiştir.

Sözel akıcılık, ortografik ve fonolojik ağlar içerisinde stratejik arama ve geri getirme süreçlerini içerir ve bu nedenle çeşitli üst düzey bilişsel işlevleri gerektirir. Bahun ve ark. (2022), sol DLPFK'ya dTMS uygulayarak aynı FAS sözel akıcılık testini gerçekleştirmiş ve ne zamanın ana etkisinde ($p = 0.085$) ne de uygulama tipinin ana etkisinde ($p = 0.988$) anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Nadeau ve ark. (2014), Boston isimlendirme testi kullanılmıştır. Bu testte katılımcılardan, yaygın nesnelerden daha az bilinen nesnelere kadar değişen görsel çizimleri tanımlamaları istenmiştir.

Nadeau ve ark. (2014) sol ve sağ DLPFK'ya rTMS uygulayarak değerlendirmiş, anlamlı bir gelişme tespit edilmemiştir.

Dikkat, çeşitli görevlerle incelenmiştir. Holczer ve ark. (2021), Dikkat Ağı Testi kullanmıştır. Bu testte, katılımcılara hedefin sunulacağı yeri ve/veya zamanı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir veya iki yıldız işareti şeklinde ipuçları gösterilmiştir. Bu ipuçlarını takiben katılımcılara, tek bir ok veya beş oklu bir dizi sunulmuştur. Katılımcılardan, merkezi okun yönünü mümkün olduğunca hızlı bir şekilde belirtmeleri istenmiştir. Bilateral uygulanan cTBS ve iTBS sonrasında anlamlı bir fark bulamamıştır ($p = 0.161$). Naim-Feil ve ark. (2016), dikkat değerlendirmesi için Yanıt Görevine Sürekli Dikkat Testini kullanmıştır: Sık sunulan rakamlar (0-2, 4-9) arasında katılımcılardan nadiren sunulan hedef rakam (genellikle 3) için tepki vermemeleri istenmiştir. Çalışmada, başlangıç ile tek seans sonrası ($p = 0.036$) ve uzun dönem tedavi sonrası ($p = 0.023$) arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Kedzior ve ark. (2012), sol DLPFK'ya yüksek frekanslı rTMS uygulamış ve Nöropsikolojik Durum Değerlendirmesi için Tekrarlanabilir Batarya kullanarak dikkat alt testlerini değerlendirmiştir. Başlangıç ile tedavi sou arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.150$). Nadeau ve ark. (2014), Tempolu İşitsel Seri Toplama Testi kullanmıştır. Bu testte katılımcılara her 3 saniyede bir bir rakam sunulmuş ve her yeni rakamın kendisinden bir önceki rakamla toplanması istenmiştir. Sol ve sağ DLPFK'ya rTMS uygulanan bu çalışmada, başlangıç ve 3 ay sonrası arasında anlamlı bir gelişme gözlenmiştir ($p < 0.0001$).

Bellek alanında çeşitli bellek testleri ile birlikte TMS uygulamıştır. Kedzior ve ark. (2012), Nöropsikolojik Durum Değerlendirmesi için Tekrarlanabilir Bataryası kapsamında değerlendirme yapmıştır. Tedavi başlangıcı ile sonu arasındaki anlık bellek puanlarında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.030$). Nadeau ve ark. (2014), bilateral DLPFK'ya rTMS uyguladığı çalışmasında California Sözel Öğrenme Testi kullanmış ancak başlangıç ve 3 ay sonrası arasında anlamlı bir değişiklik tespit etmemiştir. Bahun ve ark. (2022), sol DLPFK'ya dTMS uygulayarak dört farklı bellek görevini değerlendirmiştir. Bu görevlerin tamamı ile dTMS uygulaması sonucunda genel olarak anlamlı bir bilişsel gelişim saptanmıştır. Yıldız ve ark. (2023), çalışmasında Sözel Bellek Süreç Testi kullanmıştır. Bu testte, katılımcılara

birbirleriyle ilişkili olmayan 15 kelime sözel olarak sunulmuş ve kelimelerin tam olarak ezberlenmesi istenmiştir. Katılımcılar tüm kelimeleri öğrenemedikleri takdirde, değerlendirici testi en fazla on tekrar olacak şekilde yineleyebilmiştir. Öğrenme aşamasından 30 dakika sonra, katılımcılardan hatırlayabildikleri kadar kelimeyi geri çağırmaları istenmiştir. Yapılan değerlendirmede, bu testte anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Çalışma belleği, zihinde geçici olarak tutulabilen ve bilişsel görevlerin yürütülmesinde kullanılan sınırlı miktardaki bilgiyi ifade eder. Bu bellek türü, kısa süreli bilgi işleme ve güncel bilgi manipülasyonu için kritik öneme sahiptir. N-Geri Görevi, çalışma belleğini değerlendiren yaygın bir görevdir. Bu görevde, katılımcılara ardışık uyarıcılar sunulur ve her uyarıcının, "n" adım önce sunulan uyarıcıyla eşleşip eşleşmediğini belirlemeleri istenir. Holczer ve ark. (2021), bilateral DLPFK'ya iTBS ve cTBS uygulamış ve 2-back ile 3-back görevlerini kullanmıştır. Çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.249$). Rostami ve ark. (2022), bilateral DLPFK'ya yüksek frekanslı rTMS ve düşük frekanslı rTMS uygulamış ve mekansal çalışma belleği testi gerçekleştirmiştir. Bu testte katılımcılar, ekranda sunulan kutuların içindekileri keşfederek daha önce açılmış kutuları hatırlamak zorunda kalmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca gecikmeli eşleme testinde, kısa bir gecikmenin ardından katılımcılara soyut ve sözel olmayan karmaşık bir görsel desen sunulmuş ve ardından dört benzer desen gösterilmiştir. Katılımcılardan örneğe en uygun olanı seçmeleri istenmiştir. Bu testte de tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir gelişme saptanmıştır. Bahun ve ark. (2022) ve Yıldız ve ark. (2023), Sayı Dizisi Görevi kullanmıştır. Bu görevde katılımcıların ekranda sunulan sayı dizilerini doğru sırayla hatırlama becerileri değerlendirilmiştir. Bahun ve ark. (2022), ileri ($p = 0.471$) ve geri ($p = 0.879$) sayısal dizilerde anlamlı bir fark bulmamıştır. Yıldız ve ark. (2023) de tedavi öncesi ve sonrası ile aktif ve sham gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamıştır.

Çalışmalardaki ölçekler başlangıçta, tedavi sonu ve varsa takip sonunda uygulanmıştır.

Tablo 15. Bilişsel Kontrolü İnceleyen TMS Çalışmalarının Özellikleri

Yazarlar	Çalışma Tasarımı	Coil Şekli	Depresyon Şiddeti	Toplam Katılımcı Sayısı	aTMS Katılımcı Sayısı	Diğer Katılımcı Sayısı	Tanı	Hedef Bölge	Hedef yöntemi	TMS Frekansı (Hz)	İME (%)	Oturum Başına Atım Sayısı	Günlük Seans Sayısı	Toplam Atım Sayısı	Seanslar Arası Süre	Tedavi Gün Sayısı	Toplam Seans
Bahun ve ark. (2022) (342)	RKÇ	**H1**	X	32	**32**	**1 grup:** 18 **2.grup:** 14	TDD	sol DLPFK	X	18 Hz dTMS	120	1980	2 s/g	**1.grup:** 39.600 **2.grup:** 59.400	6-8 saat	1.grup: 10 iş günü 2.grup: 15 iş günü	1.grup: 20 2.grup: 30
Cheng ve ark. (2016) (339)	RKÇ-ÇK-sham kontrollü	F8	Orta-Ağır	60	X	**A grubu:** cTBS **B grubu:** iTBS **C grubu:** bilateral **D grubu:** sham (cTBS / iTBS)	TDD	bilateral DLPFK	MRI	iTBS, cTBS	80	**A grubu:** 1.800 cTBS **B grubu:** 1.800 iTBS **C grubu:** 3.600 bilateral **D grubu:** sham 1.800 bilateral	1 s/g	18.000-36.000	X	10 iş günü	10
Concerto ve ark. (2015) (343)	RKÇ-Sham Kontrollü	F8	Orta-Ağır	30	X	Aktif: 15 Sham: 15	TDD	sol DLPFK	5 cm Kuralı	10 Hz	120	3.000	1 s/g	60.000	X	20 iş günü	20
Holczer ve ark. (2021) (209)	RKÇ-Sham Kontrollü	F8	X	20	X	Aktif: 10 Sham:10	MDB	bilateral DLPFK	MRI	iTBS, cTBS	***30**	önce 600 cTBS sonra 600 iTBS	2 s/g	12.000	25 dk	10 iş günü	20
Kedzior ve ark. (2012) (344)	Açık etiketli	X	X	18	X	Hasta: 10 Sağlıklı: 8	TDD	sol DLPFK	10-20 sistemi	10 Hz	100	2.000	1 s/g	40.000	X	20 iş günü	20
Nadeau ve ark. (2014) (340)	RKÇ-Sham Kontrollü	F8	X	48	X	sağ rTMS:16 sol rTMS:18 sağ sham:7 sol sham:7	TDD: 46 BD: 2	sağ veya sol DLPFK	5 cm Kuralı	5 Hz	100	2.000	1 s/g	20.000	X	10 iş günü	10
Naim-Feil ve ark. (2015) (345)	RKÇ	H1	Orta-Ağır	47	X	hasta: 21 sağlıklı: 26	TDD	sol DLPFK	5 cm Kuralı	20 Hz	120	1.680	1 s/g	33.600	X	20 iş günü	20
Rostami ve ark. (2022) (346)	RS	F8	X	120	X	MBD:56 BD:64	MDB ve BD	bilateral DLPFK	X	sol DLPFK: 10 Hz sağ DLPFK: 1 Hz	sol: 110 sağ: 120	sol: 3.750 sağ:1.500	1 s/g	sol: 75.000 sağ: 30.000	X	20 iş günü	20
Salçini ve ark. (2018) (347)	RKÇ-Sham Kontrollü	F8	Orta-Ağır	40	X	hasta: 19 Sağlıklı: 20	TDD	sol DLPFK	5 cm Kuralı	25 Hz	100	1.000	1 s/g	20.000	X	20 gün (Pazar hariç)	20
Yildiz ve ark. (2023) (348)	RKÇ-ÇK-sham kontrollü	F8	Orta-Ağır	45	X	aktif: 15 sham:15 sağlıklı:15	TDD	sol DLPFK	5 cm Kuralı	10 Hz	110	1.000	1 s/g	20.000	X	20 iş günü	20
Yuan ve ark. (2021) (349)	RKÇ-ÇK-sham kontrollü	F8	X	24	X	aktif: 12 sham: 12	aMCI (55-75 yaş)	sol DLPFK	5 cm Kuralı	10 Hz	80	400	1 s/g	8.000	X	20 iş günü	20

ÇK-RKÇ: Çift-Kör-Randomize Kontrollü Çalışma; **RS:** Retrospektif; **ÇM:** Çok Merkezli; **İME:**İstirahat Motor Eşiği, **DLPFK:** Dorsolateral Prefrontal Korteks; **MRI:** Manyetik Rezonans görüntüleme; **F8:** sekiz şekilli coil; **F3:** Beam F3 yöntemi; ; **a:** atım; **h:** hafta; **g:**gün; **s:**seans; **TDD:** Tedaviye Dirençli Depresyon; **MDB:** Major Depresif Bozukluk; **BD:** Bipolar Depresyon; **KKB:** Kokain Kullanım Bozukluğu; **YAB:** Yaygın Anksiyete Bozukluğu; **aMCI:** Amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk; **X:** belirtilmemiş/yok; **MF:** Mindfulness; **GPB:** Genel Psikolojik Bakım; **USG:** Ultrasonografi; **FTSA:** (Mindfulness-Based Stress Reduction / Farkındalık Temelli Stres Azaltma)

Tablo 16. Bilişsel Kontrolü İnceleyen TMS Çalışmalarının Sonuçları

Yazarlar	Değerlendirme Aracı	Tedavi-Takip Sonu Puanları	Tedavi Sonu Yorumu	Takip Süresi	Takip Sonu Yorumu	Önemli Husus	Tedavi/Takip Sonu Bilişsel Bozulma	Depresyon Durumu
Bahun ve ark. (2022) (342)	WZÖ Blok alt tasarım testi; İST; İşitsel-Sözel Öğrenme Testi; WBÖ Sözel-Mantıksal Bellek alt testi; Benton görsel saklama testi; FAS Sözel Akıcılık Testi	X	1. grup sözel akıcılıkta daha fazla fayda gördü. bilişsel işlevleri ölçen uygulanan testlerin çoğunda hafif ila orta düzeyde iyileşmeler var.	X	X	Çalışmadan 4 hafta önce AD sabit doz ve rejimi	X	Depresyon şiddeti azaldı
Cheng ve ark. (2016) (339)	WKST	X	Bilişselliği geliştirici etki, antidepresan etkisinden bağımsızdı. En iyi AD etki Grup C bilateral. En iyi bilişsel etki Grup B sol iTBS.	X	X	Çalışma boyunca sabit ilaç rejimi	X	Depresyon şiddeti azaldı
Concerto ve ark. (2015) (343)	FDB:16,2 ve Stroop Testi:35,5	Tedavi sonu,3.ay,6.ay: Stroop: 25>38>30 FAB: 16,2>16,3>16,3	Stroop puanları tedavi sonunda önemli ölçüde iyileşti ancak 3 ay ve 6 aylık takiplerde zamanla kalıcı olmadı. FDB puanlarında grup içi ve gruplar arasında önemli bir değişiklik gözlemlenmedi.	3-6 ay	Stroop 3 ay ve 6 aylık takiplerde zamanla kalıcı olmadı. FDB puanlarında grup içi ve gruplar arasında önemli bir değişiklik gözlemlenmedi.	40-65 yaş aralığı	X	Depresyon şiddeti azaldı
Holczer ve ark. (2021) (209)	n-geri çalışma belleği testi; Dikkat ağı testi	X	Yönetici işlevler TBS'den etkilenmedi	X	X	Çalışmadan 2 hafta önce AD sabit doz ve rejimi; sol el kullanan alındı	X	Depresyon şiddeti azaldı
Kedzior ve ark. (2012) (344)	RDHT	X	Kavram değiştirme yeteneği ve anlık bellekte iyileşme	X	X	Çalışma esnasında 2 hafta sabit ilaç rejimi	X	Depresyon şiddeti azaldı
Nadeau ve ark. (2014) (340)	Boston Adlandırma Testi; Wechsler Kısaltılmış Zeka Ölçeği; Stroop Testi; İST; Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi; Tempolu İşitsel Seri Toplama Testi	X	Sağ rTMS'de sola göre dil, görsel-mekansal işlev ve epizodik bellekte iyleşme anlamlı yüksek	3 ay	Sağ rTMS'de sola göre dil, görsel-mekansal işlev ve epizodik bellekte iyleşme anlamlı yüksek	Aktif grupta (4:2) 6 hasta solak; Çalışma esnasında sabit ilaç rejimi	Sol rTMS-sham: sol rTMS'nin negatif bir etkisi vardı	Depresyondaki azalma üzerinde temel nöropsikolojik işlevin etkisi yok
Naim-Feil ve ark. (2015) (345)	SART	X	Hastaların sürekli dikkatinde anlamlı artış	X	X	X	X	MDB değerlendirmesi yok
Rostami ve ark. (2022) (346)	CANTAB	X	Sürdürülebilir dikkat, çalışma belleği ve yönetici işlevleri iyileştirdiği bulunmuş.	X	X	X	X	Depresyon şiddeti azaldı
Salçini ve ark. (2018) (347)	Stroop testi, İST, WKST	X	Stroop görevi puanları anlamlı; iz sürme durumu değişmedi; doğru tepkiler arttı; kalıcı hatalar azaldı	X	X	İlaçsız	X	Depresyon şiddeti azaldı
Yildiz ve ark. (2023) (348)	Stroop testi; WKST; RAT; İST; SBST	X	Sözel bellek süreçleri hariç, bilişsel fonksiyon testlerinde aktif manyetik uyarım grubunda sham grubuna göre daha iyi performans	X	X	Çalışma esnasında 4 hafta sabit ilaç rejimi	X	Depresyon şiddeti azaldı
Yuan ve ark. (2021) (349)	MoCA	X	Moca artışı aktif grupta anlamlı	1 ay	MoCA artışı aktif grupta anlamlı olmaya devam etti	X	X	MDB hastası yok

WZÖ: Wechsler Zeka Ölçeği; **WBÖ:** Wechsler Bellek Ölçeği; **CANTAB:** Cambridge Nöropsikolojik Test Otomasyonu Bataryası; **RBANS:** Nöropsikolojik Durum Değerlendirmesi için Tekrarlanabilir Batarya; **WKST:** Wisconsin Kart Sıralama Testi; **RAT:** Rakam Aralığı Testi; **SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi; **RDHT:** Rivermead Davranışsal Hafıza Testi; **SART:** Yanıt Görevine Sürekli Dikkat Testi; **İST:** İz Sürme Testi; **FDB:** Frontal Değerlendirme Bataryası; **MoCA:** Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi; **X:** belirtilmemiş

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

- Araştırmaya başlamadan önce EBYÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.09.2024 tarihinde 2024-13/04 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.
- Etik kurul onayının ardından Türkiye İlaç ve Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı tarafından uygun olarak değerlendirilmiş, 24-AKD-135 konu ve E-68869993-000-1605049 sayı numarası ile kayıt altına alınmıştır.
- Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne araştırma desteği için başvurulmuş ve Proje No: TTU-2024-14889 ile onay alınmıştır.
- Amerika Birleşik Devletleri klinik araştırmalar kayıt defterine NCT06783361 kimliği ile prospektif olarak kaydedildi.
- Araştırma, gerekli onaylar alındıktan ve kayıtlar yapıldıktan sonra 01.11.2024-01.04.2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş olan hastalar ile yapılmıştır.

3.2. Katılımcılar

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresyon bozukluğu tanısı almış bu hastalar arasından yeterli doz ve süre en az iki antidepresan kullanımına rağmen tedaviye yanıtsızlık kararı verilen ve çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya davet edilmişlerdir.
- Tüm katılımcılar araştırmaya katılmadan önce yazılı onam verdi.
- Çalışmanın tüm süreçleri Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar kılavuzunda belirtilen ilkeler doğrultusunda yürütülmüştür.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmamız Kasım 2024-Nisan 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran;

1. 18 ile 65 yaş arasında olan,
2. DSM 5'e göre MDB tanısı almış olup hastalığının şiddeti MEY'e göre 7 puan ve üzeri olan
3. En az 2 farklı antidepresana yanıtsız olan
4. Klinik olarak zekâ geriliği olmayan
5. HAM-D ile MADRS puanları 20 ve üstü olan
6. Sağ el baskın
7. Son 4 haftadır aynı antidepresanı aynı dozda kullanıyor olmak
8. Çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından seçildi.

3.2.2. Hariç Tutulma Kriterleri

1. Bilişsel fonksiyonları etkileyen nörolojik ya da metabolik hastalık (Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, polinöropati, inflamatuar romatolojik hastalık ve maligniteler gibi sistemik hastalıklar) tanısı almış olan
2. Pacemaker, kafa içi implant gibi manyetik etkileşime girebilecek yabancı cisim barındıran
3. İletişimi engelleyecek işitme ve görme kusuru olan
4. Stabil olmayan veya akut tıbbi durumların varlığı olan
5. Gebe ve emziren
6. MDB dışında primer psikiyatrik bozukluğu olan
7. Psikotik özellik gösteren ağır MDB tanısı almış olan hastalar dışlandı.

3.3. Çalışmanın Aşamaları

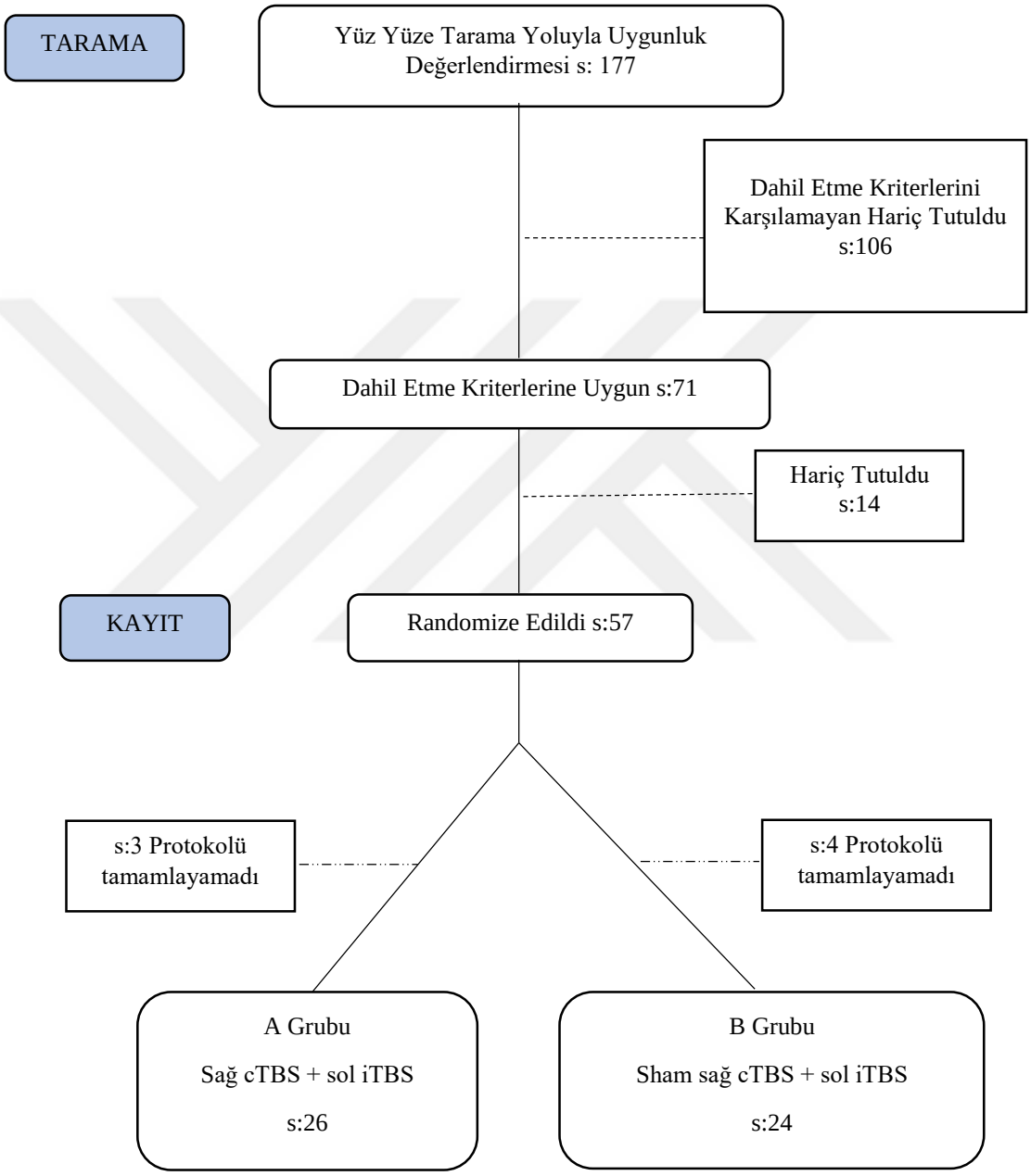
Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onam veren 57 TDD hastasına; araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür.

Paralel bir tasarımda çift-kör randomize kontrollü bir çalışma yürüttük. Hastaların hangi gruplarda yer alacağına randomizasyon amacıyla kullanılan internet tabanlı bir program ile karar verildi(350). Hastalar randomize olarak iki farklı gruba ayrıldı; paralel ve çift-kör gruplar halinde işlemlerinin sürdürüldü. Hastaların klinik değerlendirmesini yapan ve TMS'yi uygulayan hekimler farklı kişilerdi. TMS protokollerini yalnızca TMS uygulaması hakkında eğitim almış uygulayıcı hekim biliyordu. Hastaların klinik değerlendirmesini yapan doktor hangi hastaya hangi protokolün uygulanacağını bilmiyordu. Hastalar da kendilerine hangi protokolün uygulandığını bilmedi. Hastaların, klinikte diğer bireylerle tedaviye dair herhangi bir bilgi paylaşmamaları istenmiştir. Her iki grubunda kendilerine uygulanan protokoller ile ilgili birbirlerine aktarımda bulunmalarını engellemek amacıyla hastalar bağımsız olarak tedaviye alındı ve bekleme koridorunda aynı anda olmamalarına dikkat edildi.

Yüz yüze tarama yoluyla uygunluk değerlendirmesi yapılan 177 kişiden dahil etme kriterlerini karşılamayan 106 kişi çalışmadan hariç tutuldu. Dahil etme kriterlerine uygun 71 hasta değerlendirildi. On hasta il dışından gelmesi ve yatış kabul etmemesi nedeniyle, üç hasta ise ailesi tedaviye karşı çekimser olması nedeniyle, bir hasta ise üniversite eğitimi esnasındaki sınav takvimi nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmaya toplam 57 hasta dahil edildi: Üç hasta seanslar sürerken fayda görmediği düşüncesiyle, bir hasta ilk gün tedavisinden sonra (beş seans sonunda) fayda göremeyeceği düşüncesiyle, bir hasta ilk seans esnasında bulantı ve kusma yaşaması nedeniyle kendi isteğiyle, bir hasta 8.gün 37.seans sonunda şiddetli baş ağrısı yaşaması nedeniyle, bir hasta klinik anlamda tedaviye cevap vermesine rağmen üniversite öğrencisi ve sınav dönemi olması nedeniyle 7.gün 35.seans sonunda kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldılar.

Bir hasta, iki haftalık tedaviyi tamamladı ancak takipleri esnasında (4.hafta kontrolünde) gebelik testi pozitif olması nedeniyle takipten çıkarıldı.

Çalışma süreci 50 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil 2)



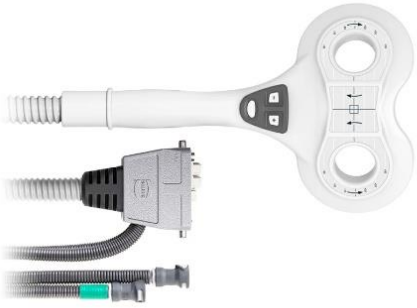
Şekil 2. Çalışma Şeması

3.4. Çalışmada Uygulanan TMS Protokolleri ve Teknikler

Çalışma için kliniğimizde bulunan Neurosoft Neuro-MSX Therapeutic (Neurosoft Ltd., Rusya) cihazı (Şekil 3) ve AFEC-03-100-C cooled angulated figure-of-eight coil, 100 mm bobini kullanılmıştır (Şekil 4).



Şekil 3. TMS Cihazı



Şekil 4. AFEC-03-100-C cooled angulated figure-of-eight coil, 100 mm

Çalışmaya alım stratejileri arasında bölgesel klinik yönlendirmeleri ve sosyal medya aracılığıyla reklam yer almıştır.

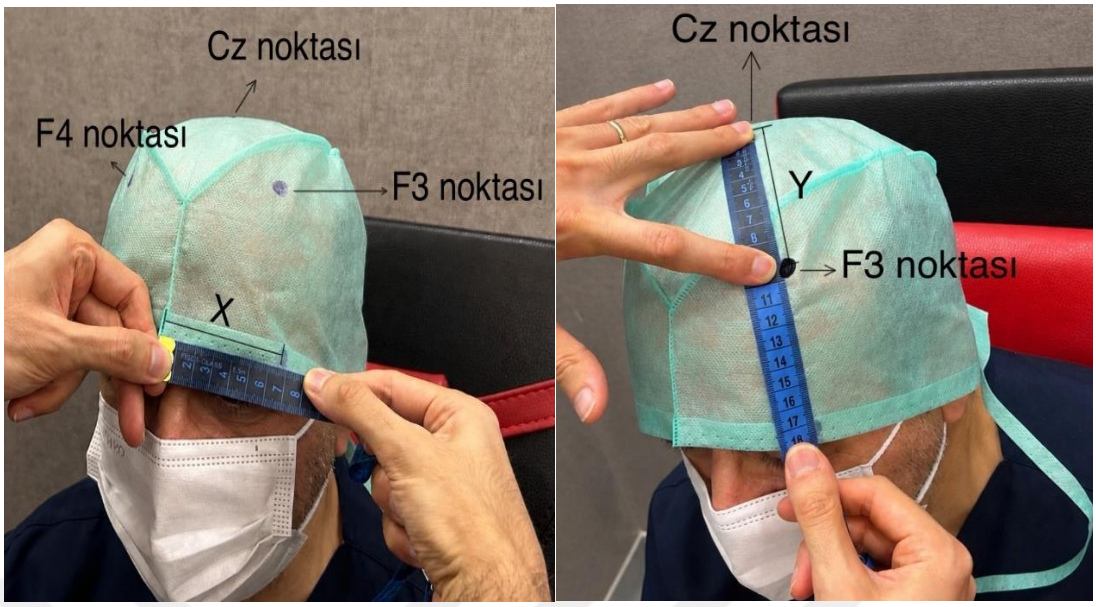
TMS tedavi protokolü; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu ve Nöromodülasyon Merkezinde, uygun fiziki şartlar sağlanarak, TMS uygulaması hakkında eğitim almış

uygulayıcı hekim tarafından, kliniğimizin nöromodülasyon tedavilerinden sorumlu hekimi denetiminde uygulanmıştır.

Uygulamanın ilk seansında her iki hemisfer için de orta interaurikular hattın verteksten 5 cm lateraline, cihazın %55 amplitüdünden başlanarak 7-9 saniyelik aralıklarla tekli atımlar uygulanmıştır. Hot spot bulunduktan sonra, amplitüd her atımda %1 oranında azaltılmış ve 10 uyarandan 5'inde kontrlateral el parmaklarında (APB kası) gözle görünür kasıldığı en düşük değere kadar amplitüd azaltılmaya devam edilerek istemsiz kasılma gözlenmesine dayalı İME tespiti yapılmıştır.

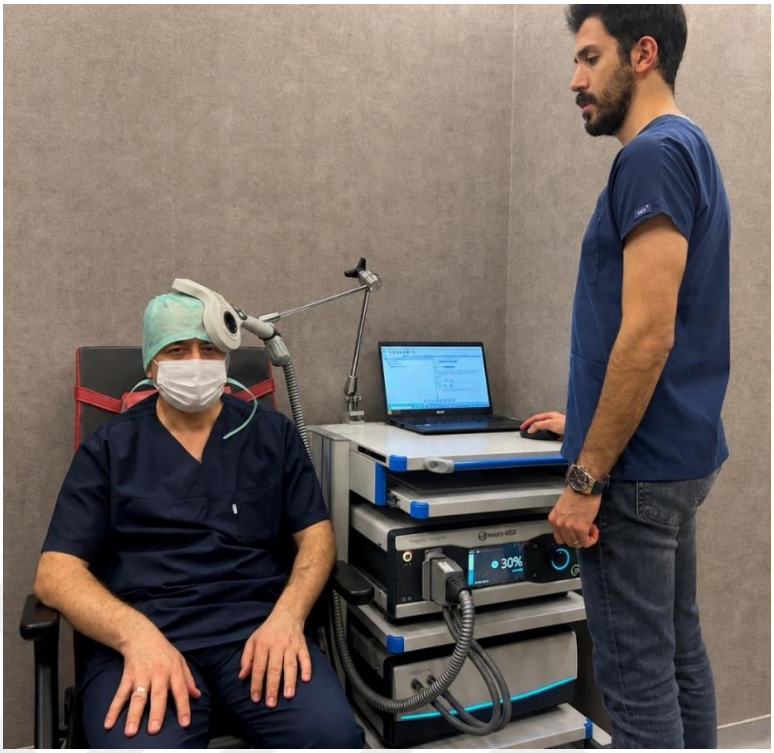
İME başlangıçta belirlenmiş ve ilk tedavi seansından önce TMS uygulaması hakkında eğitim almış uygulayıcı deneyimli iki hekim tarafından kontrol edilmiştir. İME, ilaç programında veya uyku süresinde değişiklik olması durumunda tekrar kontrol edilmiştir.

Sol hemisferden tespit edilen motor eşiğin %90'ı sol DLPFK için, sağ hemisferden tespit edilen motor eşiğin %80'i sağ DLPFK için tedavinin uygulama şiddeti olarak belirlenmiştir. Tedavinin uygulama yeri ile ilgili olarak ise sol DLPFK için F3 Beam kuralı ile sağ DLPFK için F4 noktası esas alınmıştır. Tüm katılımcılar için hedef bölge tespiti tek kişi tarafından yapılmıştır (Şekil 7).



Şekil 5. Tedavi Uygulama Noktasının Belirlenmesi

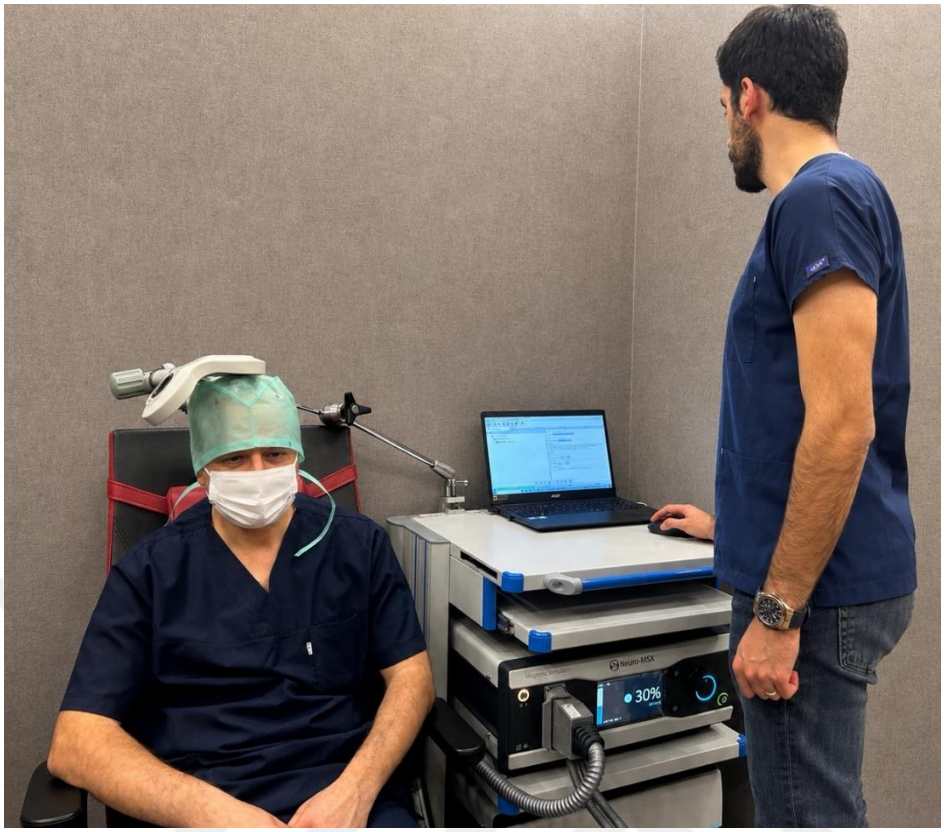
B grubuna sağ DLPFK'ya sham TMS uygulaması, gerçek stimülasyonda kullandığımız aynı bobin ve parametreler kullanılarak bobinin saçlı deriden 45° açıyla uzaklaştırılarak yerleştirilmesi yöntemiyle uygulanmıştır (Şekil 8).



Şekil 6. Temsili TMS Uygulaması-sol DLPFK



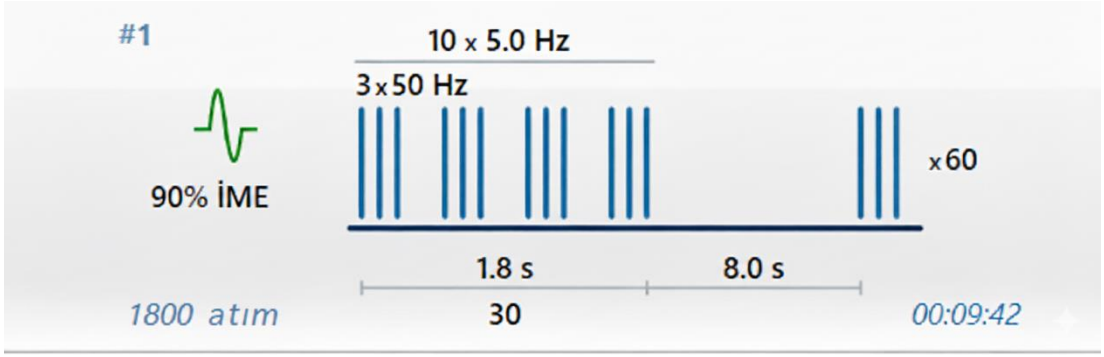
Şekil 7. Temsili TMS Uygulaması-sağ DLPFK



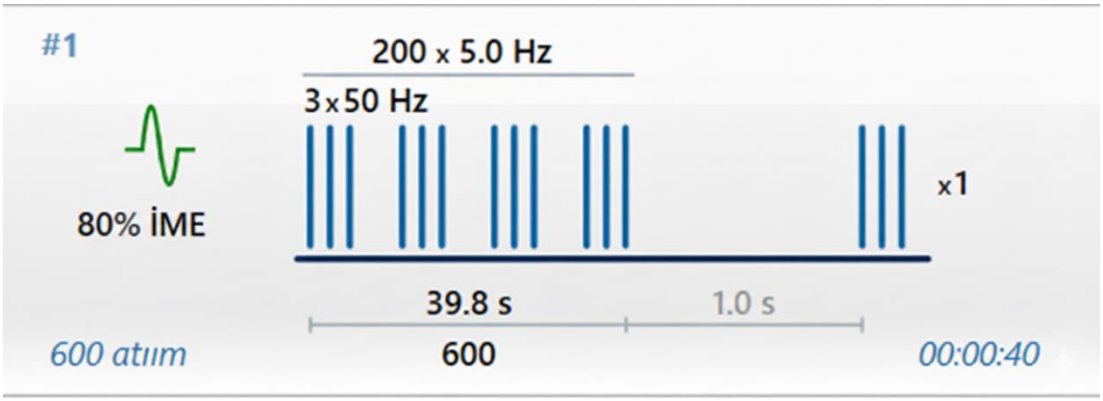
Şekil 8. Temsili Sham TMS Uygulaması

Tüm katılımcılara çalışmamızın başında ağız koruyucuları teklif edilmiştir. Ancak reddetmelerine izin verilmiştir. Ağız içinde diş kırılması gibi olumsuz durumla karşılaşılmamıştır.

Çalışma verileri, tüm değerlendirmeler ve anketler güvenli bir veri tabanına girilmiştir. Veriler, veri toplama veya analizinde yer almayan çalışma koordinatörü tarafından doğrulanmıştır.



Şekil 9. iTBS Uyarım Parametreleri



Şekil 10. cTBS Uyarım Parametreleri

Her iki grup için de her bir seans yaklaşık 12 dakika sürmekteydi. Hastalar yaklaşık olarak günde üç saat tedavi için hastanede bulunmaları gerekti.

A grubuna; iki hafta boyunca hafta içi beş gün (toplam 10 iş günü), günde beş seans olmak üzere toplam 50 seans uygulandı. Her seans arası en az 30 dakika dinlenme süresi verildi. A grubuna uygulanan bir seans önce sol DLPFK'ya %90 İME ile 1800 atım içeren iTBS, ardından sağ DLPFK'ya %80 İME ile 600 atım içeren cTBS protokolü uygulanmıştır.

B grubuna; iki hafta boyunca hafta içi beş gün (toplam 10 iş günü), günde beş seans olmak üzere toplam 50 seans uygulandı. Her seans arası en az 30 dakika dinlenme süresi verildi. B grubuna uygulanan bir seans önce sol DLPFK'ya %90 İME ile 1800 atım içeren iTBS ardından sağ DLPFK'ya %80 İME ile 600 atım içeren sham-cTBS protokolü uygulanmıştır.

Tablo 17. Uygulama Protokolleri

Grup	F3 Uygulaması	F4 Uygulaması	Seans Sayısı	Seanslar Arası Süre
A	iTBS	cTBS	-5 seans/gün	30 dakika
	%90 İME	%80 İME	-Toplam:10 iş günü	dinlenme
	1800 atım	600 atım	-Toplam 50 seans	
B	iTBS	sham-cTBS	-5 seans/gün	30 dakika
	%90 İME	%80 İME	-Toplam:10 iş günü	dinlenme
	1800 atım	600 atım	-Toplam 50 seans	

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (SDV)

Çalışmaya katılanların sosyodemografik ve klinik bilgilerini edinmeye yönelik araştırmacı tarafından hazırlanan form.

3.5.2. Maudsley Evreleme Yöntemi (MEY)

TDD'nin doğru tanımlanmasına yardımcı olmak ve evrelemesine olanak sağlamak amacıyla kullanılan çok boyutlu bir evreleme modelidir. Daha önceki bölümlerde içeriği hakkında bilgi verilmiştir.

Tablo 18. Maudsley Evreleme Yöntemi Değerlendirmesi (351)

Toplam MEY Skoru	Direnç Seviyesi
3-6	Hafif direnç
7–10	Orta direnç
11-15	Şiddetli direnç

3.5.3. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS)

Ölçek; gözlenen üzüntü, beyan edilen üzüntü, içsel gerginlik, insomnia, iştah durumu, dikkat durumu, bitkinlik ve yorgunluk, hissetme yetersizliği, karamsar düşünceler, suisidal fikirler olmak üzere toplam 10 maddeden oluşmakta ve 0-6 arasında derecelenmektedir.

1979 yılında Stuart A. Montgomery ve Marie Asberg tarafından geliştirilen ölçek, klinisyen tarafından uygulanan bir değerlendirme aracıdır. Bu ölçek, HAM-D'ye kıyasla depresyonun bedensel belirtilerini daha az vurgular(352).

Ölçek 10 maddeden oluşmaktadır. Her biri 0-2-4-6 puanlık temel şiddet derecelerine ve 1-3-5 puanlık ara derecelere göre puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-60 arasında değişmektedir.

Ölçeğin Türkçe uyarlaması ile geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özer ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilmiştir(353). Türkçe formunun

duyarlılık ve özgüllük analizleri sonucunda, depresyonun şiddet düzeylerine göre önerilen kesme noktaları şu şekilde belirlenmiştir:

- Hafif depresyon: 9 ve üzeri,
- Orta derecede depresyon: 29 ve üzeri,
- Belirgin depresyon: 36 ve üzeri (354).

3.5.4. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, tanı koydurucu olmayan ve klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Hamilton tarafından geliştirilen depresyon değerlendirme ölçeği, başlangıçta 17 maddeden oluşmakta olup, sonraki yıllarda yapılan revizyonlarla 21 ve 24 maddelik formları da geliştirilmiştir. Bu çalışmada, orijinal form olan 17 maddelik versiyon kullanılmıştır. Ölçek; depresif duygudurum, işlevsellik, genital belirtiler, iştah değişiklikleri ve uyku bozuklukları gibi çeşitli alt başlıklardan oluşmaktadır. Skorlama sistemine göre alınabilecek en yüksek puan 53'tür. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, günümüzde klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır(355).

Puan aralıklarına göre değerlendirme şu şekildedir:

- 0–7 puan depresyon yokluğunu
- 8–15 puan hafif depresyonu
- 16–28 puan orta şiddette depresyonu
- 29 puan ve üzeri ağır depresyonu göstermektedir(356).

3.5.5. İntihar Düşünce Durumu

İntihar düşüncesinin yoğunluğu ayrıca bir ölçekle değerlendirilmemiş olup MADRS 10.soru ve HAM-D 3.soru ile takip edilmiştir.

3.5.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

HAM-A, anksiyete semptomlarının şiddetini ölçmeye yönelik olarak 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir(357). Klinisyenin uyguladığı derecelendirme ölçeklerinden birisi olup Türkçe'ye uyarlanması ile geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Yazıcı ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (358). Ölçek, 14 maddeden oluşmaktadır ve her soru 0-4 puan arasında değerlendirilir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-56 arasında değişmektedir. Ölçek, 5 psikolojik ve 9 bedensel belirtiyi kapsayan iki alt ölçek halinde yapılandırılmıştır. Türkiye'de yapılan geçerlilik çalışmasında spesifik bir kesme puanı belirlenmemiş olmakla birlikte, literatürde genel olarak aşağıdaki puan aralıkları kullanılmaktadır (Tablo 6.):

Tablo 19. HAM-A Değerlendirmesi

Toplam Puan	Anlamı
0–5	Anksiyete yok veya çok hafif
6–14	Hafif anksiyete
15–23	Orta derecede anksiyete
≥24	Şiddetli anksiyete

3.5.7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Buysse ve ark.(1989) tarafından geliştirilmiş, Ağargün ve ark.(1996) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. PUKİ, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz-bildirim ölçeğidir. 24 sorudan oluşur, 19 soru öz-bildirim sorusu, 5 soru eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur. Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latensi, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Ölçekten alınan yüksek puanlar daha düşük uyku kalitesine işaret etmektedir. Toplam puanın 5'ten büyük olması kötü uyku kalitesini gösterir(359).

3.5.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ)

UŞİ, uykusuzluk şiddetini değerlendirmek için geliştirilmiştir. 7 maddeden oluşan ve her bir maddenin 0 ile 4 arasında puanlandırıldığı öz-bildirim ölçeğidir. Toplam UŞİ puanları 0 ile 28 puan arasındadır. Yüksek toplam puanlar daha şiddetli insomnia belirtilerine işaret eder. Ölçekten alınan puanın 15 ve üzerinde olması klinik uykusuzluğu gösterir. UŞİ maddelerinin değerlendirdiği özellikler sırasıyla uykuya geçişte zorluklar, uykuyu sürdürme güçlükleri, çok erken uyanma, uyku düzeninden alınan doyum, günlük işlevsellikte ortaya çıkan bozulmalar, uykusuzluk nedenli bozulmaların fark edilebilirliği ve uyku sorununun neden olduğu stres düzeyidir. Toplam puana göre insomnia şiddeti şu şekilde sınıflandırılır (Tablo 7):

Tablo 20. UŞİ Değerlendirmesi

Toplam Puan	Yorum
0–7	Uykusuzluk yok
8–14	Sınırda uykusuzluk
15–21	Klinik uykusuzluk (orta düzey)
22 ve üzeri	Klinik uykusuzluk (şiddetli)

UŞİ'nin Türkçe formu, yeterli düzeyde psikometrik özellikler göstermiştir(360).

3.5.9. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Hafif bilişsel bozukluk ve depresyonla ilişkili bilişsel yavaşlama için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Testten alınabilecek en yüksek topla puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

3.5.10. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)

KİDÖ, ruhsal bozukluklardan muzdarip hastalarda görülen işlevsel bozukluğun klinik değerlendirmesi için geliştirilmiştir. Eğitimli bir klinisyen tarafından kullanılmak üzere tasarlanmış, görüşmeci tarafından uygulanan bir araçtır; incelenen zaman dilimi değerlendirmeden önceki son 15 günü ifade eder. 6 belirli işlev alanına bölünmüş 24 maddeden oluşur:

1. Özerklik, hastanın tek başına bir şeyler yapabilme ve kendi kararlarını alabilme kapasitesini ifade eder.
2. Mesleki işlevsellik; ücretli bir işte çalışabilme, işteki görevleri etkili bir şekilde yerine getirebilme, eğitim aldığı alanda çalışabilme ve istihdam pozisyonunun düzeyine göre kazanç elde edebilme kapasitesini ifade eder.
3. Bilişsel işlevsellik; konsantre olma, basit zihinsel hesaplamaları yapma, problem çözme, yeni bilgi öğrenme ve öğrenilen bilgiyi hatırlama yeteneğiyle ilgilidir.
4. Finansal konular, finans ve harcamaların dengeli bir şekilde yönetilebilmesi kapasitesini içerir.
5. Kişilerarası ilişkiler; arkadaşlarla, aileyle olan ilişkileri, sosyal aktivitelere katılımı, cinsel ilişkileri ve fikir ve görüşleri savunabilme yeteneğini ifade eder.
6. Boş Zaman; fiziksel aktivite (spor, egzersiz) yapma kapasitesi ve hobilerden yararlanma anlamına gelir.

Tüm maddeler 0-3 puan arasında derecelendirilir: 0 = zorluk yok, 1 = hafif zorluk, 2 = orta zorluk ve 3 = ciddi zorluk. Genel puan, her bir maddenin puanları toplandığında elde edilir. Puan ne kadar yüksekse, zorluklar o kadar ciddidir, bu nedenle KİDÖ aslında engelliliği ölçmektedir(361) (Tablo 8).

Ölçeğin Türkçe güven ve geçerlik çalışması 2012 yılında Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır(362).

Tablo 21. KİDÖ Değerlendirmesi

KİDÖ Toplam Puanı	Yorum
0–10	Normal işlevsellik (bozulma yok veya çok hafif)
11–20	Hafif işlevsel bozulma
21–40	Orta düzey işlevsel bozulma
>40	Ciddi işlevsel bozulma

3.5.11. On Soruluk Yan Etki Formu

TMS uygulamalarından sonraki 24 saatte görülebilecek en sık yan etkileri taramak amacıyla değerlendiren tarafımızca düzenlenen form.

3.5.12. Memnuniyet Anketi

TMS tedavi süreçlerine katkı sağlamak amacıyla hastaların görüşlerinin alındığı 3 adet çoktan seçmeli, 1 adet katkı önerilerini barındıran form.

3.6. Takip Çizelgesi

Hastalara klinik değerlendirmede TMS uygulaması başlamadan önce (T_0), 1.hafta (T_1), 2. hafta (T_2), 4.hafta (T_3), 6. hafta(T_4), 10. hafta(T_5) ve 14. Hafta (T_6) olmak üzere 7 kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon ölçeği (MADRS), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) uygulanacaktır. Bunun yanında depresyon hastalarında bozulması muhtemel "dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim" gibi süreçleri ölçmek amacıyla T_0-T_3-T_5-T_6 da olmak üzere 4 kez MoCA uygulanacaktır. Ayrıca; 6 kez UŞİ (T_0-T_2-T_3-T_4-T_5-T_6), 4 kez PUKİ (T_0-T_3-T_5-T_6), 7 kez KİDÖ (T_0-T_1-T_2-T_3-T_4-T_5-T_6), 2 kez TMS yan etki formu (T_1-T_2) ve 2 kez Tedaviden Memnuniyet Anketi (T_1-T_2) uygulanmıştır. Tüm uygulamalar tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından yapılmıştır (Tablo 20).

Tablo 22. Takip Çizelgesi

Değerlendirme	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	X	-	-	-	-	-	-
SDV	X	-	-	-	-	-	-
Randomizasyon	X	-	-	-	-	-	-
MADRS	X	X	X	X	X	X	X
HAM-D	X	X	X	X	X	X	X
HAM-A	X	X	X	X	X	X	X
PUKİ	X	-	-	X	-	X	X
UŞİ	X	-	X	X	X	X	X
MoCA	X	-	-	X	-	X	X
KİDÖ	X	X	X	X	X	X	X
10 Soruluk Yan Etki Takip Formu	-	Y	Y	-	-	-	-
Memnuniyet Anketi	-	-	X	-	-	-	-

X: Uygulandı; **Y:** Her günün sonunda uygulandı

3.7. Tedaviye Yanıtın Belirlenmesi

Birincil sonuçlar, TDD'li hastalarda bilateral (aiTBS+cTBS) ve unilateral aiTBS uygulamasının kısa ve uzun vadeli etkinliği, güvenliği ve tolere edilebilirliğidir. Etkinlik, MADRS, HAM-D, HAM-A gibi depresyon ölçeklerindeki azalmaya dayanan yanıt ve remisyon oranları ile ölçülmüştür. Genel yanıt ve remisyon oranları ve kola özgü sonuçlar çıkarılmıştır.

Güvenlik ve tolere edilebilirlik sırasıyla yan etkiler, ciddi advers olaylar ve bırakma oranları ile ölçülmüştür.

Kısa vadeli etki, ilk tedaviden sonra dört haftadan daha kısa süre, uzun vadeli etki ise tedaviden sonra dört haftadan daha uzun süre olarak tanımlanmıştır.

İkincil sonuçlar intihar eğiliminin, uyku parametrelerinin, bilişsel durumun değerlendirilmesi ile ölçülmüştür. Tedavinin sonunda hastalara memnuniyet durumları ve önerilerini içeren kısa bir anket formu sunulmuştur.

MADRS, HAM-D, HAM-A ölçekleri için; başlangıç puanlarında ≥%50 azalma tedaviye yanıt, %25-50 azalma tedaviye kısmi yanıt, <%25 azalma tedaviye yanıt yok olarak değerlendirilmiştir.

Remisyon ise MADRS puanı için ≤10, HAM-D puanı için ≤7, HAM-A puanı için ≤7, PUKİ puanı için ≤5, UŞİ puanı için ≤7, KİDÖ puanı için ≤10 tanımlandı.

İntihar düşüncesinin seyri, depresyon ölçeklerinin intihara yönelik maddeleri (MADRS 10 ve HAM-D 3) üzerinden izlenmiş ve bu maddeler için remisyon kriterleri (MADRS 10. madde≤0; HAM-D 3. madde ≤0) esas alınarak takip boyunca remisyon oranları hesaplanmıştır.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 27 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (*n*), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, medyan(minimum-maximum) değerleri olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. İki grubun karşılaştırılmasında veriler normal dağılmadığından dolayı Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. MADRS, HAM-D, HAM-A, HAM-D 3. madde, MADRS 10. madde, PUKİ, UŞİ, MoCA, KİDÖ, Yan Etki Formu ve Yan Etki Puanı ölçüm zamanlarına göre grupların karşılaştırılmasında Karışık Düzen ANOVA analizi kullanılmıştır. Karışık Düzen ANOVA analizlerinde ana etkilerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Takiplere katılmayan hastalar (lost to follow-up) çalışmadan çıkarılmamıştır. Analizler, mevcut veriler üzerinden (available-case analysis) gerçekleştirilmiştir. Eksik veriler için herhangi bir tamamlama yöntemi uygulanmamıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Temel Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 23. Katılımcılara Ait Sosyodemografik Özellikler ile Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması

			Grup		Test İstatistiği	p
			A	B		
Yaş			40,08±11,7	43,21±12,73	0,906	0,369‡
Cinsiyet	Erkek	n	10	6	1,039	0,308 &
		%	38,5%	25,0%		
	Kadın	n	16	18		
		%	61,5%	75,0%		
Kilo			78,12±14,83	79,25±13,35	0,283	0,778‡
Boy			167,77±9,17	165,17±9,51	0,827	0,408†
VKİ			27,8±5,06	29,31±5,92	0,971	0,337‡
Medeni Hal	Bekar	n	9	5	1,565	0,457 ɳ
		%	34,6%	20,8%		
	Evli	n	14	14		
		%	53,8%	58,3%		
	Boşanmış /Dul	n	3	5		
		%	11,5%	20,8%		
Eğitim Yılı			9,5±4,96	9,58±5,4	0,080	0,936†
Birlikte Yaşanılan Kişi	Tek	n	3	2	1,213	0,545 ɳ
		%	11,5%	8,3%		
	Ailesiyle	n	23	21		
		%	88,5%	87,5%		
	Arkadaşlarıyla	n	0	1		
		%	0,0%	4,2%		
Yaşadığı Yer	Köy	n	2	1	2,100	0,350 ɳ
		%	7,7%	4,2%		
	İlçe	n	7	3		
		%	26,9%	12,5%		
	İl Merkezi	n	17	20		
		%	65,4%	83,3%		
Çalışma Durumu	Tam Zamanlı	n	6	0	7,113	0,212 ɳ
		%	23,1%	0,0%		
	Yarı Zamanlı	n	2	2		
		%	7,7%	8,3%		
	Emekli	n	1	1		
		%	3,8%	4,2%		
	Ev Hanımı	n	10	12		
		%	38,5%	50,0%		
	Öğrenci	n	1	3		
		%	3,8%	12,5%		
	İşsiz	n	6	6		
		%	23,1%	25,0%		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir. Sayısal değişkenler Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U test; &: Kikare analizi, ɳ: Fisher exact test

Tablo 24. Katılımcılara Ait Klinik Özellikler ile Çalışma Gruplarının Karşılaştırılması

			Grup		Test İstatistiği	p
			A	B		
Kronik Hastalığı	Var	n	11	11	0,063	0,802[&]
		%	42,3%	45,8%		
	Yok	n	15	13		
		%	57,7%	54,2%		
Sigara Kullanımı	Yok	n	9	16	**5,128**	**0,024**[&]
		%	34,6%	66,7%		
	Var	n	17	8		
		%	65,4%	33,3%		
Alkol Kullanımı	Yok	n	23	20	0,273	0,602[ɳ]
		%	88,5%	83,3%		
	Var	n	3	4		
		%	11,5%	16,7%		
Toplam Depresif Epizot			3,19±1,47	3,29±1,46	0,240	0,812[‡]
İlk Epizot Yaşı			28,15±9,12	31,54±12,54	0,875	0,392[†]
Son Epizot Süresi (Ay)			17,35±15,59	13,79±12,22	0,614	0,539[†]
Hastaneye Yatış Sayısı			0,85±1,43	0,54±1,47	1,307	0,191[†]
Geçmişte İntihar Girişimi	Yok	n	15	17	0,935	0,333[&]
		%	57,7%	70,8%		
	Var	n	11	7		
		%	42,3%	29,2%		
İntihar Girişimi Sayısı			0,85±1,22	0,46±0,78	0,996	0,319[†]
İntihar Düşüncesi	Yok	n	10	12	0,674	0,412[&]
		%	38,5%	50,0%		
	Var	n	16	12		
		%	61,5%	50,0%		
Komorbid Psikiyatrik Hastalığı	Yok	n	11	6	2,681	0,262[ɳ]
		%	42,3%	25,0%		
	OK	n	2	5		
	B	%	7,7%	20,8%		
	YA	n	13	13		
	B	%	50,0%	54,2%		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Yok	n	12	6	2,424	0,119[&]
		%	46,2%	25,0%		
	Var	n	14	18		
		%	53,8%	75,0%		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi olarak verilmiştir. Sayısal değişkenler Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. [‡]: Bağımsız örneklerde t testi, [†]Mann-Whitney U test; [&]: Kikare analizi, [ɳ]: Fisher exact test

Çalışmaya toplam 50 kişi dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 41,58 ± 12,18 (medyan: 43,5, aralık: 23-64). Kadın hasta oranı (%68) erkeklerden (%32) belirgin şekilde yüksektir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 28,53 ± 5,49 (medyan: 27,55), hastaların çoğu fazla kilolu (VKİ 25-30) veya obez (VKİ >30) kategorisinde. Medeni Durum, evliler (%56) çoğunlukta, ancak önemli sayıda bekar (%28) ve boşanmış (%16) birey var. Ortalama eğitim süresi 9,54 ± 5,12 yıl (medyan: 9,5), yani çoğu lise mezunu veya altı. Hastaların %88'i ailesiyle yaşıyor, yalnız yaşayanlar (%10) azınlıkta. %74'ü il merkezinde yaşıyor (kırsalda yaşayan sadece %6). İş Durumu, ev hanımları (%44) ve işsizler (%24) baskın gruplar. Depresyon Öyküsü, ortalama 3,24 ± 1,45 depresif epizod (medyan: 3). İlk epizod yaşı 29,78 ± 10,91 (medyan: 26,5), yani erken yetişkinlikte başlıyor. Son epizod süresi 15,64 ± 14,05 ay (medyan: 12), uzun süreli seyir gösteriyor. Risk Faktörleri: %36'sının intihar girişimi öyküsü var (ortalama 0,66 ± 1,04 kez). %56'sında şu an intihar düşüncesi mevcut. %64'ünün ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü var. Komorbiditeler: %52'sinde anksiyete bozukluğu, %14'ünde OKB eşlik ediyor. %44'ünde kronik fiziksel hastalık var. Sigara kullanımı %50, alkol (%14) ve madde kullanımı (%0) düşük. Hasta grubu %52 A grubu, %48 B grubu olarak ayrılmış.

Yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ, medeni durum, eğitim yılı, birlikte yaşanılan kişi, yaşadığı yer, çalışma durumu, kronik hastalık, alkol kullanımı, toplam depresif epizot, ilk epizot yaşı, son epizot süresi, hastaneye yatış sayısı, geçmişte intihar girişimi, intihar girişimi sayısı, intihar düşüncesi, komorbid psikiyatrik hastalık, aile psikiyatrik hastalık öyküsü değişkenleri ile çalışma grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sigara kullanımı ile çalışma grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). A grubunda sigara içen %65,4 (17 kişi), B grubunda sigara içen %33,3 (8 kişi).

4.2. Tedavi Sırasında Katılımcılar Tarafından Alınan İlaçların Yüzdeleri ve Sayıları

Tablo 25. Çalışma sırasında katılımcılar tarafından alınan ilaçların sayıları ve yüzdeleri

İlaç Kategorisi	Gruba göre belirtilen ilaçları alan hastalar, n (%)		
	A (n=26)	B (n=24)	Toplam (n=50)
SSGİ	11 (%42,3)	9 (%37,5)	19 (%38)
SNGI	14 (%53,8)	17 (%70,8)	31 (%62)
TAD	0 (%0)	2 (%8,3)	2 (%4)
Atipik Antidepresan	8 (%30,7)	7 (%29,1)	15 (%30)
Atipik Antipsikotik	16 (%61,5)	9 (%37,5)	24 (%48)
Antiepileptik	1 (%3,8)	1 (%4,1)	2 (%4)
Benzodiazepin	5 (%19,2)	4 (%16,6)	9 (%18)
Lityum	1 (%3,8)	1 (%4,1)	2 (%4)

Atipik Antidepresan: Bupropion, Mirtazapin, Vortioksetin, Trazodon
Atipik Antipsikotik: Ketiapin, Aripiprazol, Olanzapin
Anti-Epileptik: Lamotrijin
Benzodiazepin: Lorazepam, Klonazepam, Alprazolam

4.3. Grupların Başlangıç Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

Tablo 26. Grupların Başlangıç Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

	Grup		Test İstatistiği	p
	A Grubu	B Grubu		
MADRS	33,59±8,75	32,76±6,91	0,093	0,763
HAM-D	25,71±6,88	25,59±4,78	0,003	0,954
MADRS İD	3,41±1	3,47±1,28	0,022	0,882
HAM-D İD	2,18±0,73	2±0,71	0,514	0,478
HAM-A	25,35±7,83	24,82±4,88	0,056	0,814
PUKİ	10,65±4,89	12,31±4,83	0,969	0,333
UŞİ	15,47±9,71	17,94±7,74	0,646	0,428
KİDÖ	52,06±17,51	47,13±11,87	0,886	0,354
MoCA	22,82±4,46	21,59±6,91	0,383	0,540
MEY	9,46±1,53	8,88±1,87	-1,440	0,150

4.4. Grupların Maudsley Evreleme Yöntemi Puanına İlişkin Sonuçları

Tablo 27. Çalışma Grupları ile Tedaviye Dirençli Depresyon İçin Direnç Evreleme Puanının Karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistiği	p
MEY	**A Grubu**	**B Grubu**		
	9,46±1,53	8,88±1,87	-1,440	0,150†

Sayısal değişkenler Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. †Mann-Whitney U test

A Grubunda TDD için MEY puanı B Grubuna göre daha yüksektir. TDD için MEY puanında A ve B grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.5. Grupların Depresyon Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

Tablo 28. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde MADRS Puanlarının Karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistikleri †		
	A Grubu	**B Grubu**	*F*	*p*	η^2
MADRS					
Başlangıçta	33,59±8,75[a]	32,76±6,91[a]	0,093	0,763	0,003
1. Hafta	17,06±9,56[b]	15,71±7,4[b]	0,213	0,648	0,007
2. Hafta	6,88±5,85[c]	6,12±4,87[c]	0,171	0,682	0,005
4. Hafta	2,88±3,16[d]	4,24±4,58 [c]	1,006	0,323	0,03
6. Hafta	2,71±3,8[cd]	2,71±3,29 [c]	0,001	0,999	0,001
10. Hafta	3±4,03[cd]	2,59±3,41 [c]	0,103	0,750	0,003
14. Hafta	4,88±7,73[cd]	1,65±2,55 [c]	2,687	0,111	0,077
Test İstatistikleri ¥	**F=42,754; p<0,001; η2=0,905**	**F=44,009; p<0,001; η2=0,907**			
	F=213,883; p<0,001; η2=0,870				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile MADRS ölçeği puanının ortak etkisi incelemiştir. Depresyon ölçeği puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır

(p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 6.haftada ölçülmüştür. A Grubunda depresyon ölçeği puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda depresyon ölçeği puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Grup-zaman etkileşiminin yüksek F ve η^2 değerleri, tedaviye yanıtın sadece zamanla değil, uygulanan tedavi türüne göre de anlamlı biçimde farklılaştığını göstermektedir. B grubu tedavi protokolünün A grubuna kıyasla haftadan bağımsız daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (p<0,001).

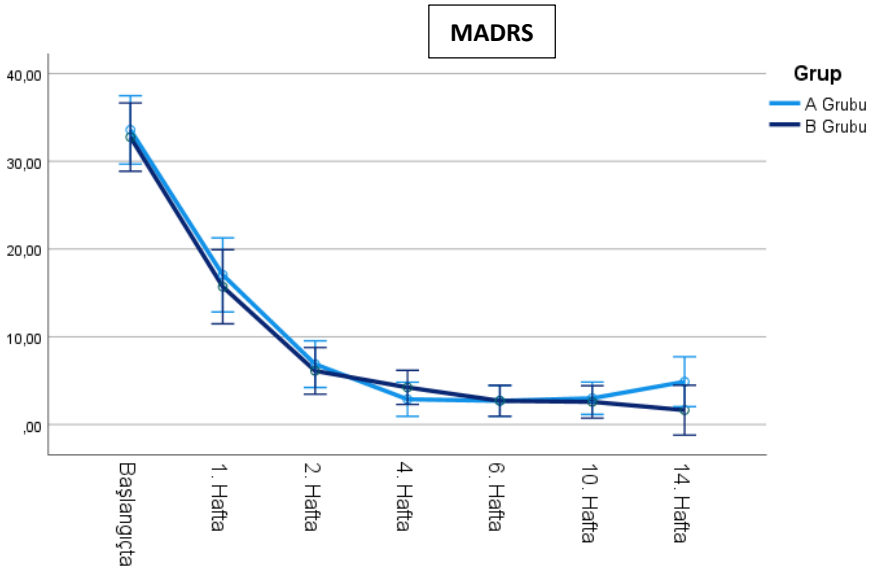
Tablo 29. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-D Puanlarının Karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistikleri †		
HAM-D	**A**	**B**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	25,71±6,88 [a]	25,59±4,78 [a]	0,003	0,954	0,001
1. Hafta	10,29±6,2 [b]	11,53±5,57 [b]	0,373	0,546	0,012
2. Hafta	4,71±4,03 [c]	4,82±3,94 [c]	0,007	0,932	0,001
4. Hafta	2,47±2,55 [c]	3,06±3,49 [c]	0,315	0,579	0,010
6. Hafta	2±2,67 [c]	2,29±3,67 [c]	0,071	0,791	0,002
10. Hafta	2,18±2,35 [c]	2,24±3,61 [c]	0,003	0,955	0,001
14. Hafta	3,06±4,15 [c]	1,88±2,52 [c]	0,999	0,325	0,030
Test İstatistikleri ¥	**F=36,855; p<0,001; η2=0,891**	**F=37,936; p<0,001; η2=0,894**			
F=236,383; p<0,001; η2=0,881					

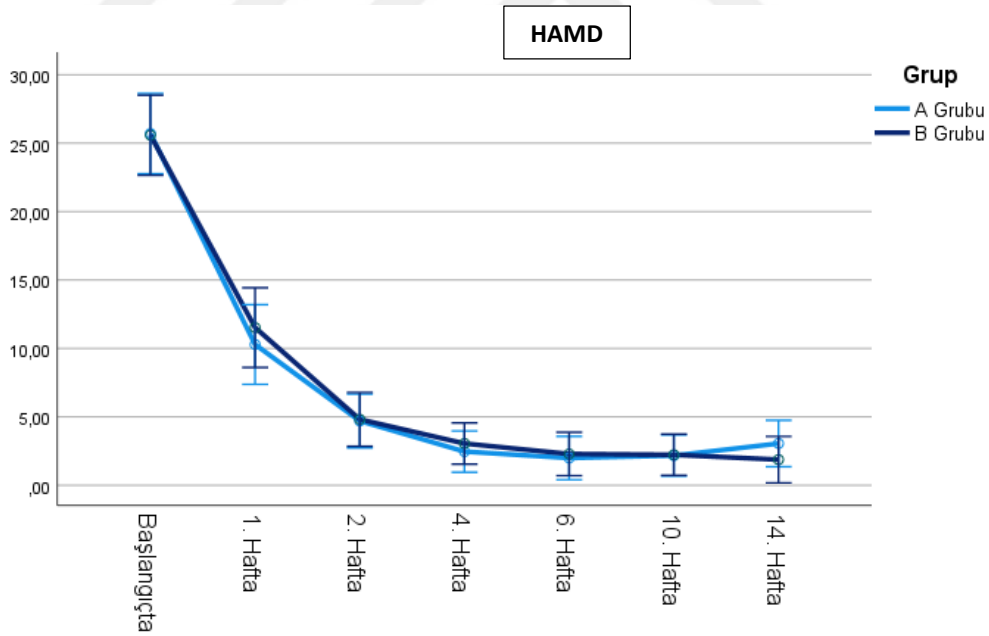
F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü ($\boldsymbol{\eta^2}$), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile HAM-D depresyon ölçeği puanının ortak etkisi incelemiştir. HAM-D puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 6. haftada ölçülmüştür. A Grubunda HAM-D puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda HAM-D puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Grup-zaman etkileşiminin yüksek F ve η^2 değerleri, tedaviye yanıtın sadece zamanla değil, uygulanan tedavi türüne göre de anlamlı

biçimde farklılaştığını göstermektedir. B grubu tedavi protokolünün A grubuna kıyasla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (p<0,001).



Şekil 11. MADRS



Şekil 12. HAMD

4.6. Grupların Depresyon Ölçeklerinin Yanıt-Remisyon Oranları

Tablo 30. MADRS Puanındaki Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

MADRS		A Grubu	B Grubu	Toplam
Yanıt	**1. Hafta**	11/26 (%42,31)	13/24 (%54,17)	24/50 (%48)
	2. Hafta	22/26 (%84,62)	24/24 (%100)	46/50 (%92)
	4. Hafta	22/26 (%84,62)	23/24 (%95,83)	45/50 (%90)
	6. Hafta	18/26 (%69,2)	20/24 (%83,3)	38/50 (%76)
	10. Hafta	18/26 (%69,2)	18/24 (%75)	36/50 (%72)
	14. Hafta	17/26 (%65,4)	17/24 (%70,8)	34/50 (%68)
Remisyon	**1. Hafta**	6/26 (%23,08)	6/24 (%25)	12/50 (%24)
	2. Hafta	15/26 (%57,69)	19/24 (%79,17)	34/50 (%68)
	4. Hafta	18/26 (%69,23)	18/24 (%75)	36/50 (%72)
	6. Hafta	17/26 (%65,4)	20/24 (%83,3)	37/50 (%74)
	10. Hafta	16/26 (%61,5)	18/24 (%75)	34/50 (%68)
	14. Hafta	14/26 (%53,8)	17/24 (%70,8)	31/50 (%62)

Tablo 31. HAM-D Puanındaki Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

HAM-D		A Grubu	B Grubu	Toplam
Yanıt	**1. Hafta**	13/26 (%50)	14/24 (%58,33)	27/50 (%54)
	2. Hafta	21/26 (%80,77)	24/24 (%100)	45/50 (%90)
	4. Hafta	22/26 (%84,62)	23/24 (%95,83)	45/50 (%90)
	6. Hafta	18/26 (%69,23)	20/24 (%83,33)	38/50 (%76)
	10. Hafta	17/26 (%65,38)	17/24 (%70,83)	34/50 (%68)
	14. Hafta	17/26 (%65,38)	17/24 (%70,83)	34/50 (%68)
Remisyon	**1. Hafta**	10/26 (%38,46)	6/24 (%25)	16/50 (%32)
	2. Hafta	14/26 (%53,85)	17/24 (%70,83)	31/50 (%62)
	4. Hafta	18/26 (%69,23)	19/24 (%79,17)	37/50 (%74)
	6. Hafta	18/26 (%69,23)	19/24 (%79,17)	37/50 (%74)
	10. Hafta	16/26 (%61,54)	17/24 (%70,83)	33/50 (%66)
	14. Hafta	14/26 (%53,85)	17/24 (%70,83)	31/50 (%62)

MADRS yanıtı; A Grubu: 1. hafta yanıt oranı %42,31, 2. haftadan itibaren %84,62'ye yükseliyor ve 14. haftada %65,4'e ulaşıyor. B Grubu: 1. hafta yanıt %54,17, 2. haftada %100 oluyor. 14. haftada da %70,8'e ulaşıyor.

MADRS remisyonu; A Grubu: 1. hafta düzelme %23,08, 6. haftada %65,4, 14. haftada %53,8. Cochran B Grubu: 1. hafta %25, 6. haftada %83,3, 14. haftada %70,8.

HAM-D Yanıtı; A Grubu: 1. hafta yanıt oranı %50, 2. haftada %80,77'ye yükseliyor ve 14. haftada %65,38'e düşüyor. B Grubu: 1. hafta yanıt %58,33, 2. haftada %100 oluyor. 14. haftada %70,83'e düşüyor.

HAM-D Remisyonu; A Grubu: 1. haftada %38,46, 4. haftada %69,23, 14. haftada %53,85. B Grubu: 1. hafta %25, 4. haftada %79,17, 14. haftada %70,83.

4.7. Grupların İntihar Düşüncelerine Yönelik Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçlar

Tablo 32. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde MADRS 10. Madde Puanlarının Karşılaştırılması

MADRS 10.	**Grup**		Test İstatistikleri †		
Madde (İD)	**A Grubu**	**B Grubu**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	3,41±1[a]	3,47±1,28[a]	0,022	0,882	0,001
1. Hafta	1,53±1,37[b]	1,35±0,79[b]	0,211	0,649	0,007
2. Hafta	0,35±0,49 [c]	0,41±0,62 [c]	0,094	0,761	0,003
4. Hafta	0,06±0,24 [c]	0,12±0,33 [c]	0,348	0,559	0,011
6. Hafta	0,12±0,49 [c]	0,06±0,24[c]	0,200	0,658	0,006
10. Hafta	0,06±0,24 [c]	0,12±0,33 [c]	0,348	0,559	0,011
14. Hafta	0,29±0,77 [c]	0±0 [c]	2,469	0,126	0,072
Test İstatistikleri ¥	**F=23,660; p<0,001; η2=0,840**	**F=23,706; p<0,001; η2=0,840**			
	F=137,641; p<0,001; η2=0,811				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

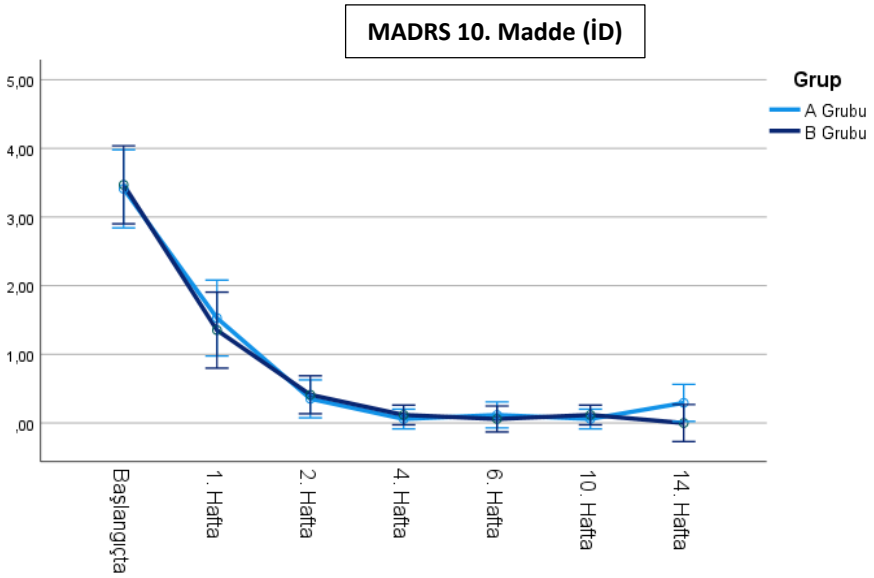
Tablo 33. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-D 3. Madde Puanlarının Karşılaştırılması

HAM-D 3. Madde (İD)	**Grup**		Test İstatistikleri †		
	A Grubu	**B Grubu**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	2,18±0,73[a]	2±0,71[a]	0,514	0,478	0,016
1. Hafta	0,71±0,77[b]	0,71±0,59[b]	0,001	0,999	0,001
2. Hafta	0,12±0,33[c]	0,18±0,39[bc]	0,222	0,641	0,007
4. Hafta	0±0 [c]	0±0[c]	-	-	-
6. Hafta	0,06±0,24 [c]	0±0 [c]	0,999	0,325	0,030
10. Hafta	0,06±0,24 [c]	0±0 [c]	0,999	0,325	0,030
14. Hafta	0,18±0,53 [bc]	0±0 [c]	1,895	0,178	0,056
Test İstatistikleri ¥	**F=33,982; p<0,001; η2=0,859**	**F=29,926; p<0,001; η2=0,842**			
	F=130,861; p<0,001; η2=0,804				

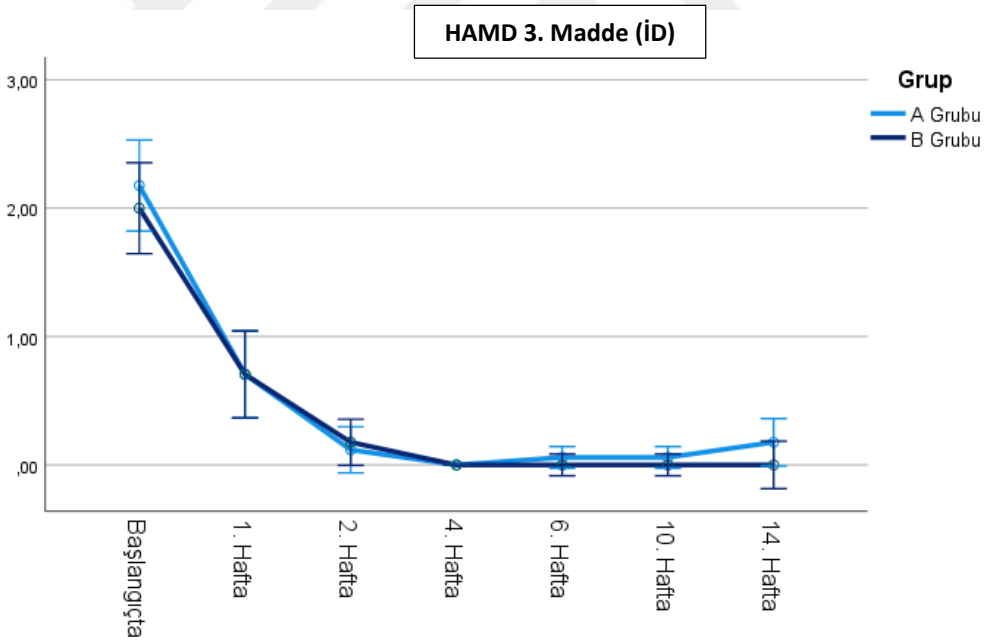
F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile MADRS 10. madde İD puanının ortak etkisi incelemiştir. MADRS 10. madde intihar puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 4.haftada ve 10.haftada ölçülmüştür. A Grubunda MADRS 10. madde intihar puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 6.haftada ölçülmüştür. B Grubunda MADRS 10. madde intihar puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile HAM-D 3. maddedeki İD puanının ortak etkisi incelemiştir. HAM-D 3. madde intihar puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 6. haftada ve 10. haftada ölçülmüştür. A Grubunda HAM-D 3. madde puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 4. haftadan sonra ölçülmemiştir. B Grubunda HAM-D 3. madde puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



Şekil 13. MADRS 10. madde (İD)



Şekil 14. HAMD 3. madde (İD)

4.8. Grupların İntihar Düşüncesi Puanları için Remisyon Oranları

Tablo 34. MADRS 10. madde Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

MADRS 10. madde		A Grubu	B Grubu	Toplam
Remisyon	**1. Hafta**	4/26 (%15,38)	4/24 (%16,67)	8/50 (%16)
	2. Hafta	14/26 (%53,85)	16/24 (%66,67)	30/50 (%60)
	4. Hafta	18/26 (%69,23)	20/24 (%83,33)	38/50 (%76)
	6. Hafta	17/26 (%65,4)	19/24 (%79,2)	36/50 (%72)
	10. Hafta	17/26 (%65,44)	16/24 (%66,7)	33/50 (%66)
	14. Hafta	14/26 (%53,8)	17/24 (%70,8)	31/50 (%62)

Tablo 35. HAM-D 3. madde Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

HAM-D 3. madde		A Grubu	B Grubu	Toplam
Remisyon	**1. Hafta**	9/26 (%34,62)	12/24 (%50)	21/50 (%42)
	2. Hafta	19/26 (%73,08)	20/24 (%83,33)	39/50 (%78)
	4. Hafta	20/26 (%76,92)	22/24 (%91,67)	42/50 (84%)
	6. Hafta	17/26 (%65,4)	20/24 (%83,33)	37/50 (%74)
	10. Hafta	17/26 (%65,4)	18/24 (%75)	35/50 (%70)
	14. Hafta	15/26 (%57,7)	17/24 (%70,8)	32/50 (%64)

MADRS 10. madde (İD) resmiyon; A Grubu: 1. hafta %15,38, 6. haftada %65,4, 14. haftada %53,8. B Grubu: 1. hafta %16,67, 6. haftada %79,2, 14. haftada %70,8.

HAM-D 3. madde remisyonu; A Grubu: 1. hafta %34,62, 6. haftada %65,4, 14. haftada %57,7. B Grubu: 1. hafta %50, 6. haftada %83,33, 14. haftada %70,8.

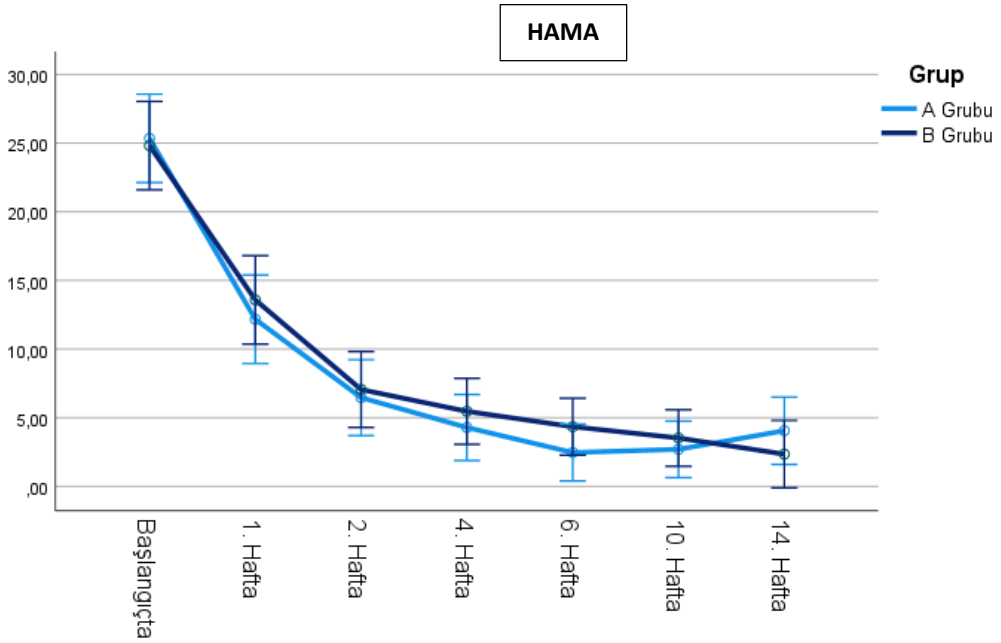
4.9. Grupların Anksiyete Ölçeği Puanlarına İlişkin Sonuçları

Tablo 36. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde HAM-A Puanı Karşılaştırılması

HAM-A	Grup		Test İstatistikleri †		
	A	**B**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	25,35±7,83[a]	24,82±4,88[a]	0,056	0,814	0,002
1. Hafta	12,18±7,09[b]	13,59±5,91[b]	0,398	0,533	0,012
2. Hafta	6,47±6,31 [c]	7,06±4,78[c]	0,094	0,761	0,003
4. Hafta	4,29±3,87 [c]	5,47±5,69 [c]	0,497	0,486	0,015
6. Hafta	2,47±2,96 [c]	4,35±5,15 [c]	1,708	0,201	0,051
10. Hafta	2,71±3,72 [c]	3,53±4,57 [c]	0,332	0,569	0,010
14. Hafta	4,06±6,02 [c]	2,35±3,62 [c]	1,003	0,324	0,030
Test İstatistikleri ¥	**F=34,468; p<0,001; η2=0,885**	**F=36,651; p<0,001; η2=0,891**			
	F=161,566; p<0,001; η2=0,835				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü ($\boldsymbol{\eta^2}$), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile HAM-A puanının ortak etkisi incelemiştir. HAM-A puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 6. haftada ölçülmüştür. A Grubunda HAM-A puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda HAM-A puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Grup-zaman etkileşiminin yüksek F ve η² değerleri, tedaviye yanıtın sadece zamanla değil, uygulanan tedavi türüne göre de anlamlı biçimde farklılaştığını göstermektedir. B grubu tedavi protokolünün A grubuna kıyasla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (p<0,001).



Şekil 15. HAMA

4.10. Grupların Anksiyete Ölçek Puanları için Yanıt-Remisyon Oranları

Tablo 37. HAM-A Puanındaki Tedaviye Yanıt ve Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

HAM-A		A Grubu	B Grubu
Yanıt	**1. Hafta**	12/26 (%46,15)	13/24 (%54,17)
	2. Hafta	21/26 (%80,77)	22/24 (%91,67)
	4. Hafta	20/26 (%76,92)	21/24 (%87,5)
	6. Hafta	18/26 (%69,2)	19/24 (%79,2)
	10. Hafta	17/26 (%65,4)	18/24 (%75)
	14. Hafta	16/26 (%61,5)	16/24 (%66,7)
Remisyon	**1. Hafta**	5/26 (%19,23)	3/24 (%12,5)
	2. Hafta	14/26 (%53,85)	15/24 (%62,5)
	4. Hafta	14/26 (%53,85)	15/24 (%62,5)
	6. Hafta	17/26 (%65,4)	15/24 (%62,5)
	10. Hafta	15/26 (%57,7)	13/24 (%54,2)
	14. Hafta	14/26 (%53,8)	15/24 (%62,5)

HAM-A yanıt; A Grubu: 1. hafta yanıt %46,15, 2. haftada %80,77'ye hızla yükseliyor. 6. haftada %69,2'ün 14. hafta %61,5. B Grubu: 1. hafta %54,17 (A grubundan daha yüksek), 2. haftada %91,67,14. haftada %66,7.

HAM-A remisyon; A Grubu: 1. hafta düzelme %19.23, 6. haftada %65,4, 14. haftada %53,8. B Grubu: 1. hafta %12,5, 6. haftada %62,5, 14. haftada %62,5.

4.11. Grupların Uyku Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

Tablo 38. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Pitsburg Uyku Kalite İndeksi ve 7 Bileşeninin Karşılaştırılması

	Grup		**Test İstatistikleri** †		
	A	**B**	***F***	***p***	***η²***
Uyku Kalitesi					
Başlangıçta	2,35±1,06[a]	2,44±0,63 [a]	0,077	0,784	0,002
4. Hafta	0,71±0,85[b]	0,88±1,02 [b]	0,268	0,608	0,009
10. Hafta	0,53±0,87 [b]	0,31±0,6 [b]	0,680	0,416	0,021
14. Hafta	0,47±0,87 [b]	0,44±0,73 [b]	0,014	0,907	0,001
Test İstatistikleri ¥	**F=15,145; p<0,001; η2=0,610**	**F=17,402; p<0,001; η2=0,643**			
	F=95,820; p<0,001; η2=0,756				
Uyku Latansı					
Başlangıçta	1,65±1,22 [a]	2,06±1,12 [a]	1,030	0,318	0,032
4. Hafta	0,47±0,87 [b]	0,5±0,63 [b]	0,012	0,913	0,001
10. Hafta	0,29±0,77 [b]	0,31±0,48 [b]	0,007	0,935	0,001
14. Hafta	0,24±0,75 [b]	0,38±0,5 [b]	0,389	0,537	0,012
Test İstatistikleri ¥	**F=8,170; p<0,001; η2=0,458**	**F=10,680; p<0,001; η2=0,525**			
	F=46,550; p<0,001; η2=0,600				
Uyku Süresi					
Başlangıçta	0,88±1,17	1,19±1,22 [a]	0,538	0,469	0,017
4. Hafta	0,29±0,77	0,38±0,89 [b]	0,079	0,781	0,003
10. Hafta	0,35±0,86	0,19±0,4 [b]	0,488	0,490	0,016
14. Hafta	0,35±0,86	0,06±0,25 [b]	1,681	0,204	0,051
Test İstatistikleri ¥	F=1,715; p<0,186; η2=0,151	**F=4,567; p<0,010; η2=0,321**			
	F=15,699; p<0,001; η2=0,336				

Tablo 37. (Devamı)

	Grup		Test İstatistikleri †		
	A	**B**	*F*	*p*	η^2
Uyku Verimliliği					
Başlangıçta	0,47±0,94	1,13±1,2 [a]	3,041	0,091	0,089
4. Hafta	0,24±0,75	0,38±1,02 [ab]	0,201	0,657	0,006
10. Hafta	0,18±0,73	0,19±0,54 [b]	0,002	0,961	0,001
14. Hafta	0,18±0,73	0±0 [b]	0,939	0,340	0,029
Test İstatistikleri ¥	F=0,515; p<0,675; η2=0,051	**F=7,352; p<0,001; η2=0,432**			
	F=9,715; p<0,004; η2=0,239				
Uyku Bozukluğu					
Başlangıçta	1,71±0,59 [a]	1,75±0,45 [a]	0,058	0,811	0,002
4. Hafta	0,76±0,75 [b]	0,88±0,72 [b]	0,185	0,670	0,006
10. Hafta	0,53±0,62 [b]	0,69±0,7 [b]	0,467	0,499	0,015
14. Hafta	0,53±0,62 [b]	0,75±0,77 [b]	0,816	0,373	0,026
Test İstatistikleri ¥	**F=17,316; p<0,001; η2=0,642**	**F=13,708; p<0,001; η2=0,586**			
	F=101,446; p<0,001; η2=0,766				
Uyku İlaçları					
Başlangıçta	1,12±1,45	1,69±1,54 [a]	1,199	0,282	0,037
4. Hafta	1,12±1,45	1,13±1,5 [ab]	0,001	0,989	0,001
10. Hafta	0,59±1,18	0,56±1,21 [b]	0,004	0,951	0,001
14. Hafta	0,59±1,18	0,38±1,02 [b]	0,307	0,584	0,010
Test İstatistikleri ¥	F=;1,193 p<0,330; η2=0,110	**F=4,733; p<0,008; η2=0,329**			
	F=21,168; p<0,001; η2=0,406				
Gündüz İşlev Bozukluğu					
Başlangıçta	2,47±0,87 [a]	2,06±1 [a]	1,566	0,220	0,048
4. Hafta	0,65±1,06 [b]	0,5±0,73 [b]	0,213	0,647	0,007
10. Hafta	0,47±1,07 [b]	0,13±0,34 [b]	1,527	0,226	0,047
14. Hafta	0,59±1,06 [b]	0,25±0,58 [b]	1,264	0,269	0,039
Test İstatistikleri ¥	**F=20,184; p<0,001; η2=0,676**	**F=16,922; p<0,001; η2=0,636**			
	F=66,860; p<0,001; η2=0,683				
PUKİ					
Başlangıçta	10,65±4,89 [a]	12,31±4,83 [a]	0,969	0,333	0,030
4. Hafta	4,18±5,26 [b]	4,63±3,96 [b]	0,076	0,785	0,002
10. Hafta	2,88±4,44 [b]	2,38±2,03 [b]	0,174	0,679	0,006
14. Hafta	2,94±4,63 [b]	2,25±2,02 [b]	0,302	0,586	0,010
Test İstatistikleri ¥	**F=13,879; p<0,001; η2=0,589**	**F=20,742; p<0,001; η2=0,682**			
	F=78,384; p<0,001; η2=0,717				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile uyku kalitesi puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku kalitesi puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. A Grubunda uyku kalitesi puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. B Grubunda uyku kalitesi puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile uyku latansı puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku latansı puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. A Grubunda uyku latansı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. B Grubunda uyku latansı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile uyku süresi puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku süresi puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 4.haftada ölçülmüştür. A Grubunda Uyku süresi puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,186). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda Uyku süresi puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile uyku verimliliği puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku verimliliği puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10. ve 14. haftada ölçülmüştür. A Grubunda uyku verimliliği puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,675). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda uyku verimliliği puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

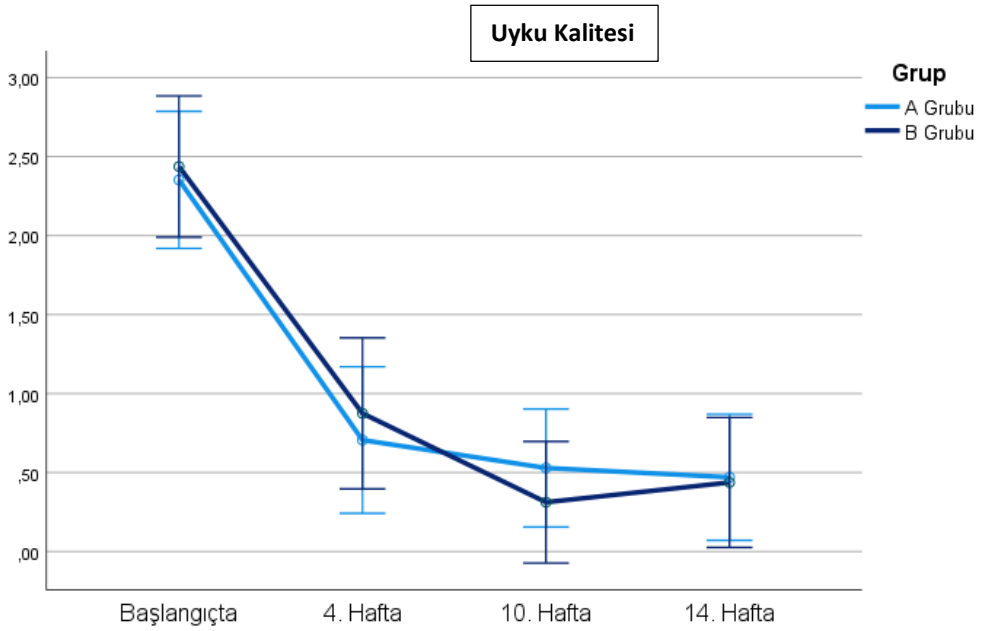
Çalışma grupları ile uyku bozukluğu puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku bozukluğu puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10. ve 14.haftada ölçülmüştür. A Grubunda uyku bozukluğu puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. B Grubunda uyku bozukluğu puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

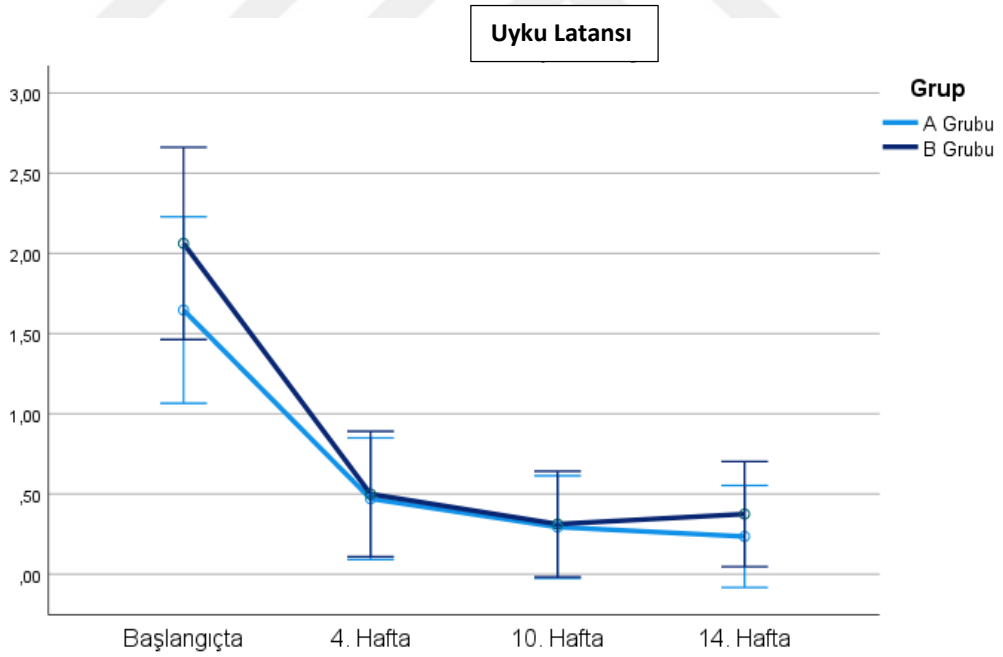
Çalışma grupları ile uyku ilaçları puanının ortak etkisi incelemiştir. Uyku ilaçları puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta ve 4.haftada, en düşük ise 10. ve 14. haftada ölçülmüştür. A Grubunda uyku ilaçları puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,330$). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda uyku ilaçları puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$).

Çalışma grupları ile gündüz işlev bozukluğu puanının ortak etkisi incelemiştir. Gündüz işlev bozukluğu puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. A Grubunda gündüz işlev bozukluğu puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. B Grubunda gündüz işlev bozukluğu puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

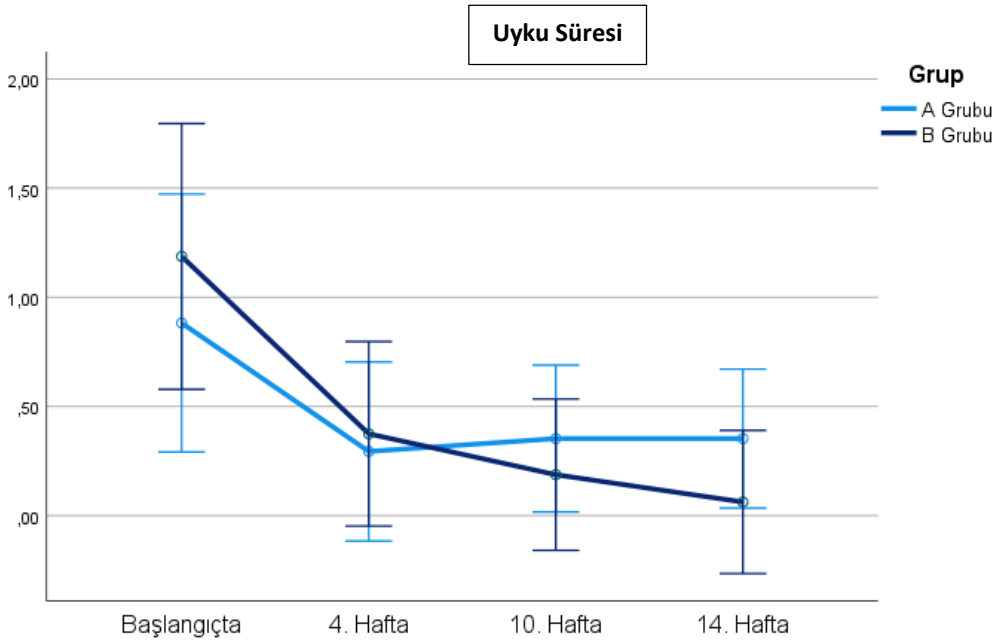
Çalışma grupları ile PUKİ puanının ortak etkisi incelemiştir. PUKİ puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10. haftada ölçülmüştür. A Grubunda PUKİ puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14. haftada ölçülmüştür. B Grubunda PUKİ puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Grup-zaman etkileşiminin yüksek F ve η^2 değerleri, tedaviye yanıtın sadece zamanla değil, uygulanan tedavi türüne göre de anlamlı biçimde farklılaştığını göstermektedir. B grubu tedavi protokolünün A grubuna kıyasla haftadan bağımsız daha etkili olabileceğini düşündürmektedir ($p<0,001$).



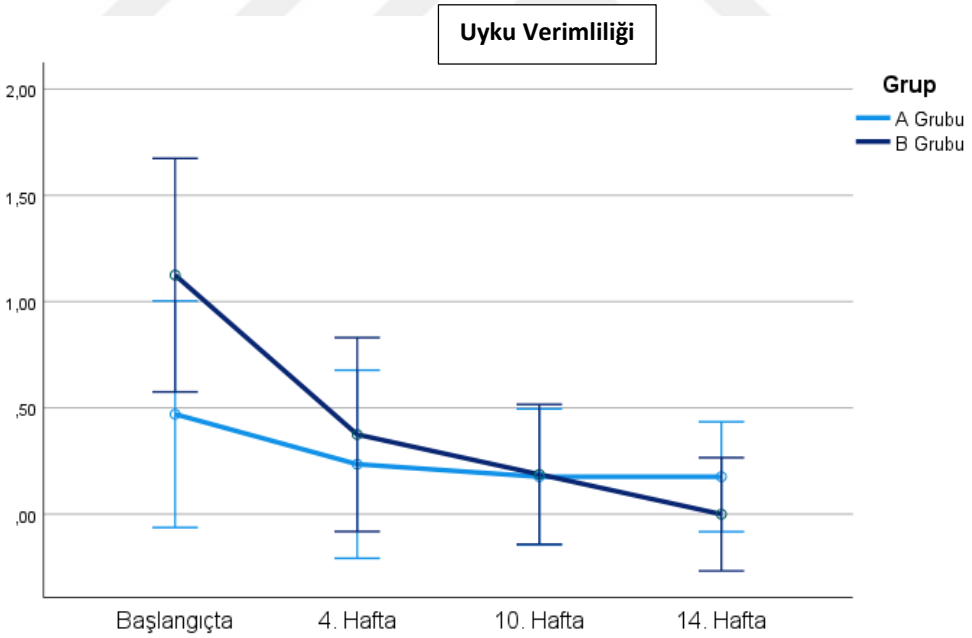
Şekil 16. Uyku Kalitesi



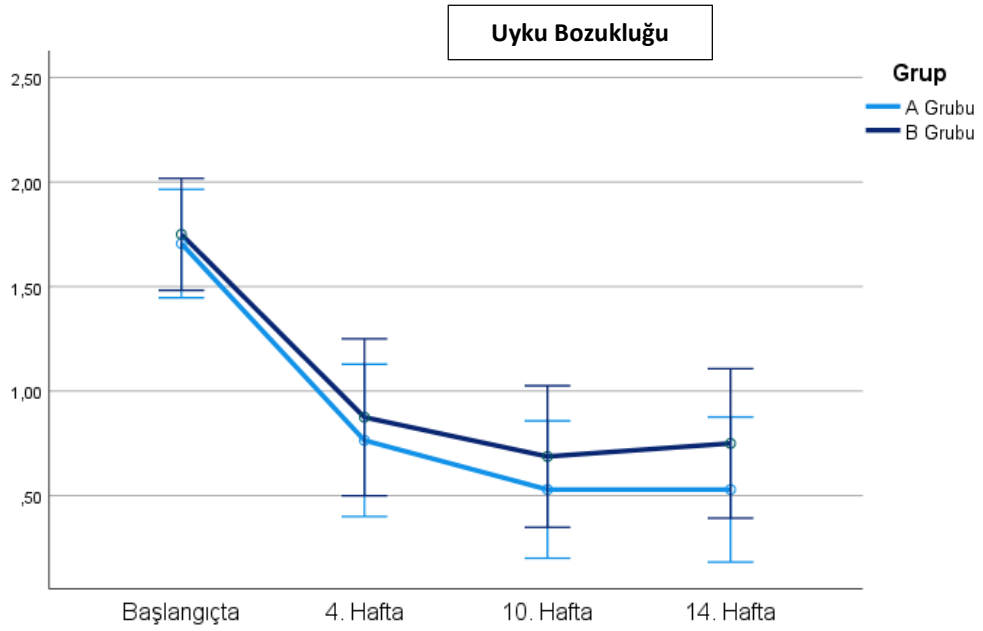
Şekil 17. Uyku Latansı



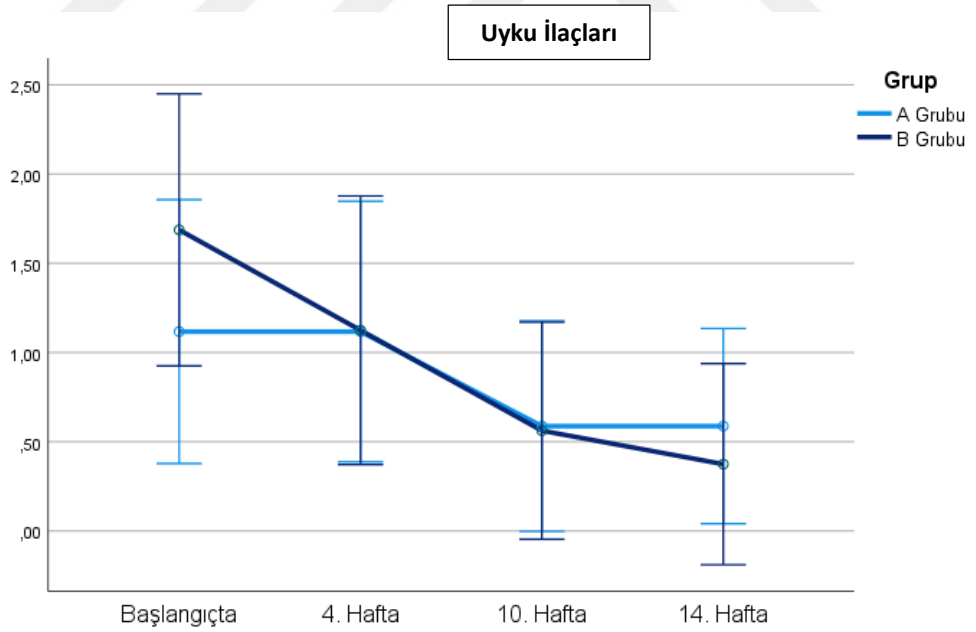
Şekil 18. Uyku Süresi



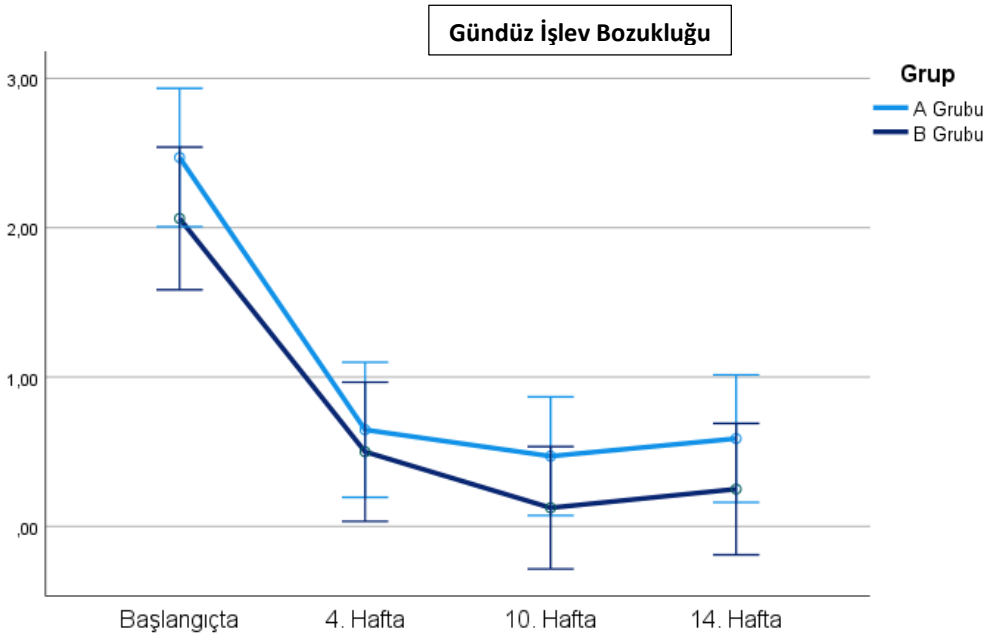
Şekil 19. Uyku Verimliliği



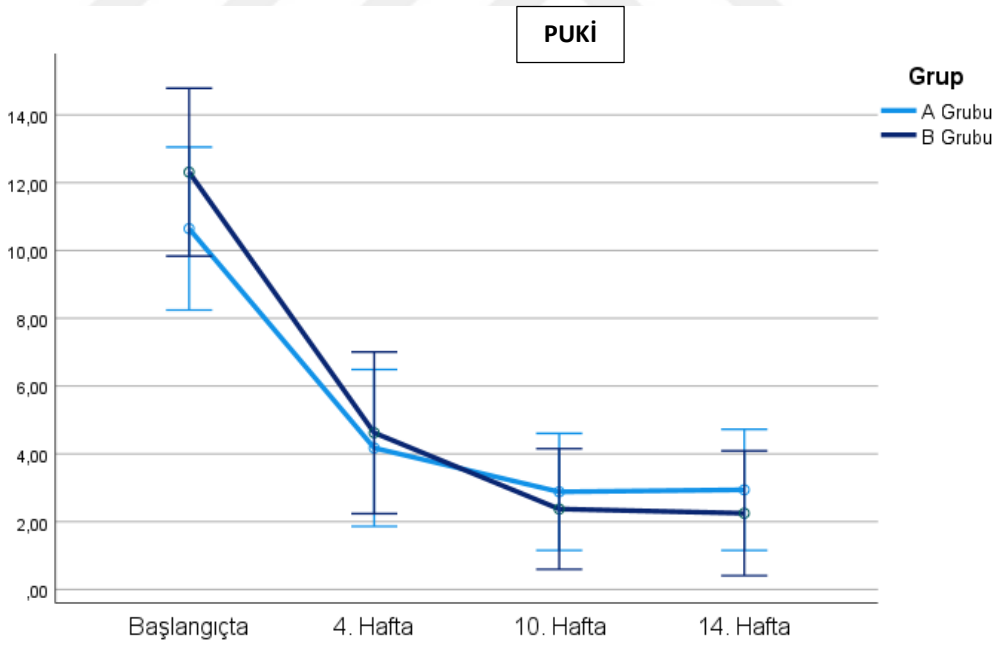
Şekil 20. Uyku Bozukluğu



Şekil 21. Uyku İlaçları



Şekil 22. Gündüz İşlev Bozukluğu



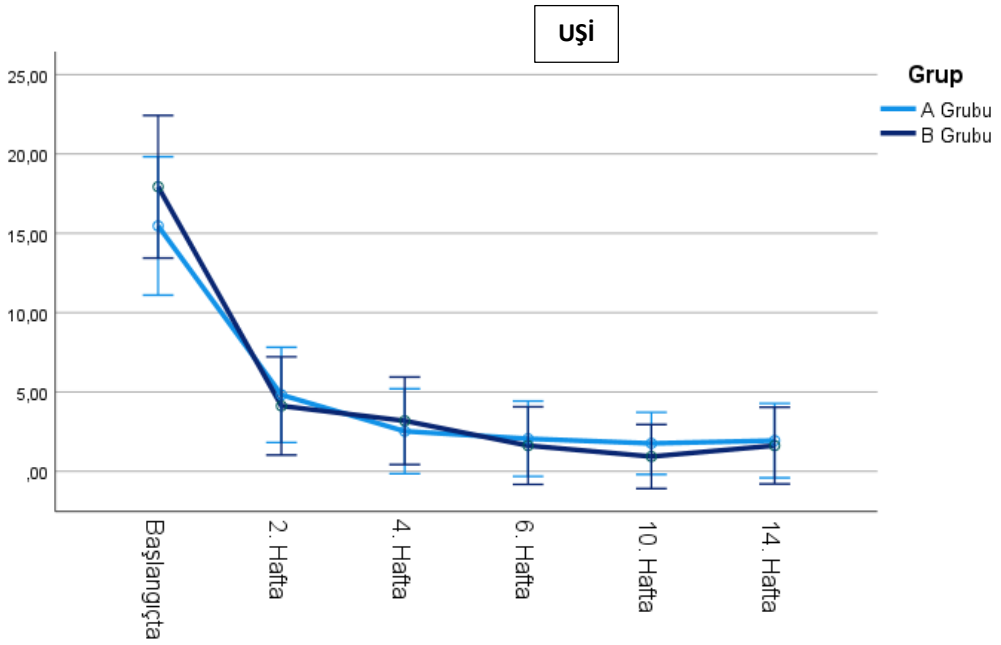
Şekil 23. PUKİ Toplam Puanı

Tablo 39. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Uykusuzluk Şiddet İndeksi Karşılaştırılması

UŞİ	Grup		Test İstatistikleri †		
	A	**B**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	15,47±9,71[a]	17,94±7,74[a]	0,646	0,428	0,020
2. Hafta	4,82±6,98 [b]	4,13±4,92[b]	0,109	0,743	0,004
4. Hafta	2,53±5,94 [b]	3,19±4,78 [b]	0,122	0,729	0,004
6. Hafta	2,06±5,97 [b]	1,63±3,07 [b]	0,067	0,797	0,002
10. Hafta	1,76±5,08 [b]	0,94±2,21 [b]	0,360	0,553	0,011
14. Hafta	1,94±5,19 [b]	1,63±4,21 [b]	0,037	0,849	0,001
Test İstatistikleri ¥	**F=8,722; p<0,001; η2=0,618**	**F=14,675; p<0,001; η2=0,731**			
	F=42,598; p<0,001; η2=0,579				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile UŞİ puanının ortak etkisi incelemiştir. UŞİ puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. A Grubunda UŞİ puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. B Grubunda UŞİ puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



Şekil 24. UŞİ Toplam Puanı

4.12. Grupların Uyku Ölçeklerinde Remisyona İlişkin Bulguların Karşılaştırılması

Tablo 40. PUKİ Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Grup	
		A	**B**
PUKİ Remisyon	**4. Hafta**	14/26 (%53,85)	12/24 (%50)
	10. Hafta	14/26 (%53,85)	15/24 (%62,5)
	14. Hafta	14/26 (%53,85)	15/24 (%62,5)

PUKİ Remisyon; A Grubu: tüm haftalarda remisyon: %53,85 sabit. B Grubu:1. hafta remisyon: %50, 2.hafta remisyon: %62,5'e yükseliyor.

Tablo 41. Uykusuzluk Şiddet İndeksi Puanındaki Remisyonun Gruplara Göre Karşılaştırılması

		A Grubu	B Grubu
UŞİ Remisyon	**2. Hafta**	16/26 (%61,54)	18/24 (%75)
	4. Hafta	20/26 (%76,92)	15/24 (%62,5)
	6. Hafta	16/26 (%61,5)	16/24 (%61,5)
	10. Hafta	15/26 (%57,7)	16/24 (%66,7)
	14. Hafta	15/26 (%57,7)	14/24 (%58,3)

UŞİ Remisyon, A Grubu: 1.hafta remisyon: %61,54, 10.haftada %57,7'ye ulaşıyor. B Grubu: 1.hafta remisyon: %75 (aktiften daha yüksek). 10. haftada %58,3.

4.13.Grupların İşlevsellik Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

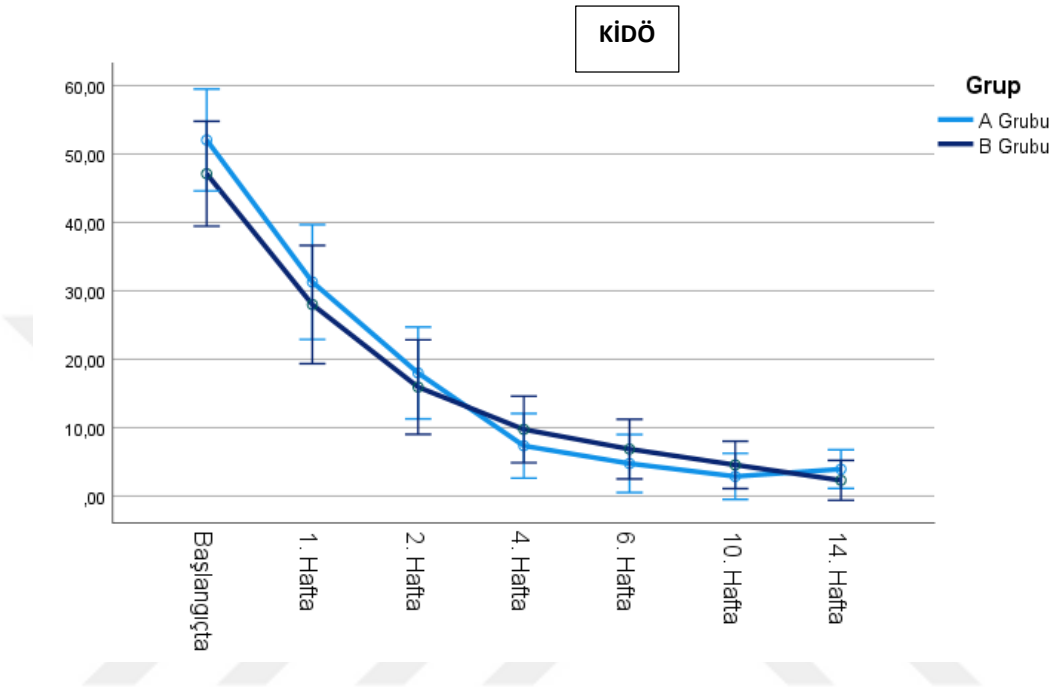
Tablo 42. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Puanının Karşılaştırılması

KİDÖ	**Grup**		Test İstatistikleri †		
	A	**B**	*F*	*p*	η^2
Başlangıçta	52,06±17,51 [a]	47,13±11,87 [a]	0,886	0,354	0,028
1. Hafta	31,29±18,38 [b]	28±15,31 [b]	0,311	0,581	0,010
2. Hafta	18±12,49 [b]	15,94±14,61 [b]	0,191	0,665	0,006
4. Hafta	7,35±8,88 [b]	9,75±10,19 [b]	0,520	0,476	0,017
6. Hafta	4,76±6,69 [b]	6,88±10,18 [b]	0,501	0,484	0,016
10. Hafta	2,88±4,46 [b]	4,56±8,61 [b]	0,505	0,483	0,016
14. Hafta	3,94±6,96 [b]	2,31±3,98 [b]	0,669	0,419	0,021
Test İstatistikleri ¥	**F=31,858; p=0,001; η2=0,880**	**F=24,700; p=0,001; η2=0,851**			
F=133,319; p=0,001; η2=0,811					

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile KİDÖ puanının ortak etkisi incelemiştir. KİDÖ puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 10.haftada ölçülmüştür. A Grubunda KİDÖ

puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama başlangıçta, en düşük ise 14.haftada ölçülmüştür. B Grubunda KİDÖ puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



Şekil 25. KİDÖ Toplam Puanı

4.14. Grupların İşlevsellik Ölçek Puanlarına Göre Remisyona İlişkin Oranları

Tablo 43. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Puanındaki Düzelmenin Gruplara Göre Karşılaştırılması

		A Grubu	B Grubu
KİDÖ Remisyon	**1. Hafta**	4 /26 (%15,38)	2 /24 (%8,33)
	2. Hafta	8 /26 (%30,77)	9 /24 (%37,5)
	4. Hafta	14 /26 (%53,85)	13 /24 (%54,17)
	6. Hafta	16 /26 (%61,5)	15 /24 (%62,5)
	10. Hafta	16 /26 (%61,5)	15 /24 (%62,5)
	14. Hafta	14 /26 (%53,8)	15 /24 (%62,5)

KİDÖ Remisyon, A Grubunda; 1. hafta: %15,38, 14. hafta: %53,8. B Grubunda; 1. hafta: %8,33, 14. hafta: %62,5.

4.15. Grupların Bilişsel İşlev Ölçek Puanlarına İlişkin Sonuçları

Tablo 44. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği Puanının Karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistikleri †		
	A Grubu	**B Grubu**	*F*	*p*	η^2
Görsel Mekansal/Yönetici İşlevler					
Başlangıçta	4,06±1,14[a]	3,94±1,56	0,063	0,804	0,002
4. Hafta	4,53±0,87[b]	4,06±1,56	1,177	0,286	0,035
10. Hafta	4,47±0,87[ab]	4,06±1,56	0,901	0,350	0,027
14. Hafta	4,59±0,87[b]	4,06±1,56	1,493	0,231	0,045
Test İstatistikleri ¥	**F=4,932; p=0,007; η2=0,330**	F=0,210; p=0,889; η2=0,021			
	F=385,860; p=0,001; η2=0,923				
Adlandırma					
Başlangıçta	2,59±0,62[a]	2,71±0,59	0,323	0,574	0,010
4. Hafta	2,76±0,44[ab]	2,82±0,39	0,170	0,683	0,005
10. Hafta	2,94±0,24[b]	2,82±0,39	1,103	0,301	0,033
14. Hafta	2,94±0,24[b]	2,82±0,39	1,103	0,301	0,033
Test İstatistikleri ¥	**F=5,298; p=0,010; η2=0,255**	F=0,596; p=0,557; η2=0,037			
	F=1964,954; p=0,001; η2=0,984				
Dikkat					
Başlangıçta	4,06±1,75 [a]	3,82±2,04 [a]	0,130	0,720	0,004
4. Hafta	4,94±1,64 [b]	4,76±1,71 [b]	0,094	0,761	0,003
10. Hafta	5,12±1,62 [b]	4,76±1,75 [b]	0,373	0,546	0,012
14. Hafta	5,24±1,6 [b]	5,12±1,58 [b]	0,047	0,830	0,001
Test İstatistikleri ¥	**F=4,745; p=0,008; η2=0,322**	**F=5,964; p=0,003; η2=0,374**			
	F=304,454; p=0,001; η2=0,905				
Sözel Akıcılık ve Cümle Tekrarı					
Başlangıçta	1,35±1,17 [a]	1,41±1,23	0,020	0,887	0,001
4. Hafta	2,06±0,9 [b]	1,59±1,23	1,625	0,212	0,048
10. Hafta	2,18±0,88 [b]	1,71±1,1	1,882	0,180	0,056
14. Hafta	2,18±0,95 [b]	1,76±1,09	1,375	0,250	0,041
Test İstatistikleri ¥	**F=6,555; p=0,002; η2=0,396**	F=1,566; p=0,218; η2=0,135			
	F=106,142; p=0,001; η2=0,768				

Tablo 43. (Devamı)

	Grup		Test İstatistikleri †		
	A Grubu	**B Grubu**	*F*	*p*	η^2
Soyut Düşünme					
Başlangıçta	1,65±0,49	1,41±0,8	1,076	0,307	0,033
4. Hafta	1,82±0,39	1,65±0,61	1,014	0,321	0,031
10. Hafta	1,82±0,39	1,71±0,59	0,471	0,498	0,014
14. Hafta	1,82±0,39	1,71±0,59	0,471	0,498	0,014
Test İstatistikleri ¥	**F=0,866; p=0,430; η2=0,053**	**F=2,708; p=0,082; η2=0,149**			
	F=0,933; p=0,341; η2=0,928				
Gecikmeli Hatırlama					
Başlangıçta	3,06±1,09 [a]	2,88±1,58 [a]	0,144	0,707	0,004
4. Hafta	4,06±1,09 [b]	4±1,17 [b]	0,023	0,880	0,001
10. Hafta	4,53±0,51 [b]	4,24±1,09 [b]	1,010	0,322	0,031
14. Hafta	4,65±0,49 [b]	4,29±1,1 [b]	1,447	0,238	0,043
Test İstatistikleri ¥	**F=9,709; p=0,001; η2=0,493**	**F=7,070; p=0,001; η2=0,414**			
	F=720,226; p<0,001; η2=0,957				
Yönelim					
Başlangıçta	5,82±0,39	5,47±0,94	2,028	0,164	0,06
4. Hafta	6±0	5,82±0,39	3,429	0,073	0,097
10. Hafta	5,88±0,33	5,88±0,33	0,001	0,999	0,001
14. Hafta	5,94±0,24	5,94±0,24	0,001	0,999	0,001
Test İstatistikleri ¥	F=1,187; p=0,331; η2=0,106	F=2,608; p=0,070; η2=0,207			
	F=1,421; p=0,242; η2=0,997				
MOCA					
Başlangıçta	22,82±4,46 [a]	21,59±6,91 [a]	0,383	0,540	0,012
4. Hafta	26,18±3,78 [b]	24,71±5,51 [b]	0,824	0,371	0,025
10. Hafta	26,94±3,67 [b]	25,18±5,17 [b]	1,317	0,260	0,040
14. Hafta	27,35±3,64 [b]	25,71±4,84 [b]	1,256	0,271	0,038
Test İstatistikleri ¥	**F=10,231; p=0,001; η2=0,506**	**F=8,594; p=0,001; η2=0,462**			
	F=998,106; p=0,001; η2=0,969				

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

Çalışma grupları ile görsel mekansal/yönetici işlevler puanının ortak etkisi incelemiştir. Görsel mekansal/yönetici işlevler puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. A Grubunda görsel mekansal/yönetici işlevler puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007). B Grubunda en yüksek ortalama 4., 10. ve 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B

Grubunda görsel mekansal/yönetici işlevler puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,889).

Çalışma grupları ile adlandırma puanının ortak etkisi incelemiştir. Adlandırma puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 10. ve 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. A Grubunda adlandırma puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,010). B Grubunda en yüksek ortalama 4., 10. ve 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B Grubunda adlandırma puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,557).

Çalışma grupları ile dikkat puanının ortak etkisi incelemiştir. Dikkat puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 14.haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. A Grubunda dikkat puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008). B Grubunda en yüksek ortalama 14.haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B Grubunda dikkat puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).

Çalışma grupları ile sözel akıcılık ve cümle tekrarı puanının ortak etkisi incelemiştir. Sözel akıcılık ve cümle tekrarı puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 4., 10. ve 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. A Grubunda sözel akıcılık ve cümle tekrarı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002). B Grubunda en yüksek ortalama 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B Grubunda sözel akıcılık ve cümle tekrarı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,218).

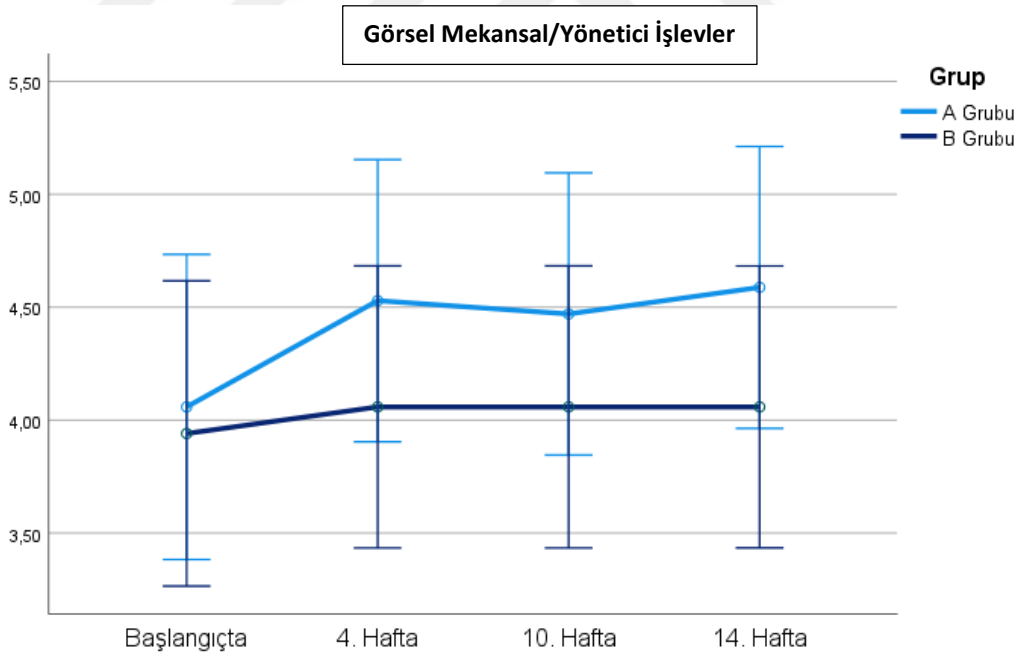
Çalışma grupları ile soyut düşünme puanının ortak etkisi incelemiştir. Soyut düşünme puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,341).

Çalışma grupları ile gecikmeli hatırlama puanının ortak etkisi incelemiştir. Gecikmeli hatırlama puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 14. haftada, en düşük ise başlangıçta

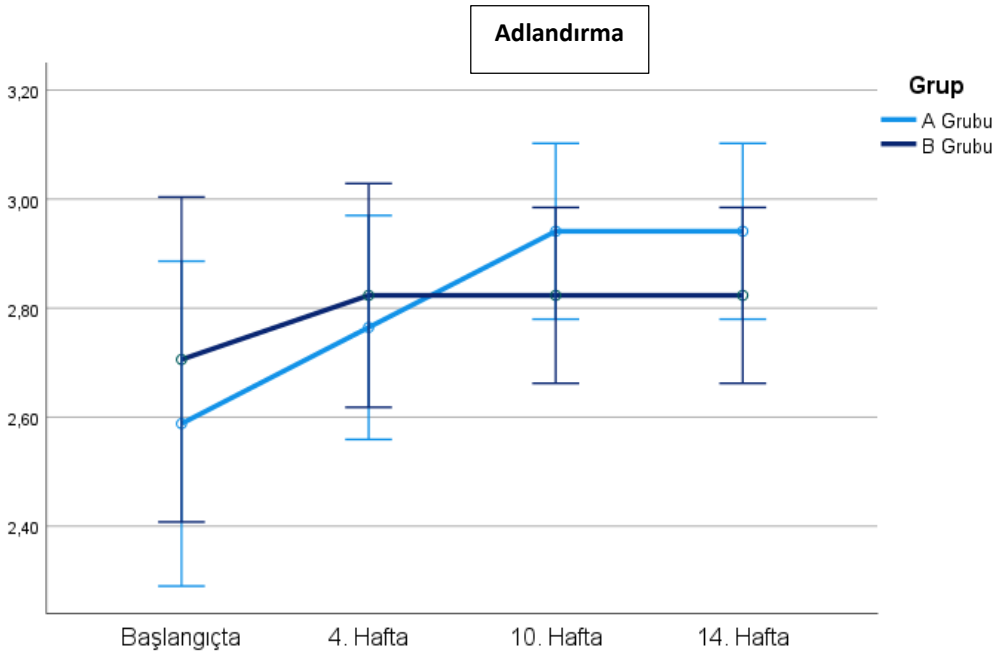
ölçülmüştür. A Grubunda gecikmeli hatırlama puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda en yüksek ortalama 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B Grubunda gecikmeli hatırlama puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile yönelim puanının ortak etkisi incelemiştir. Yönelim puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,242).

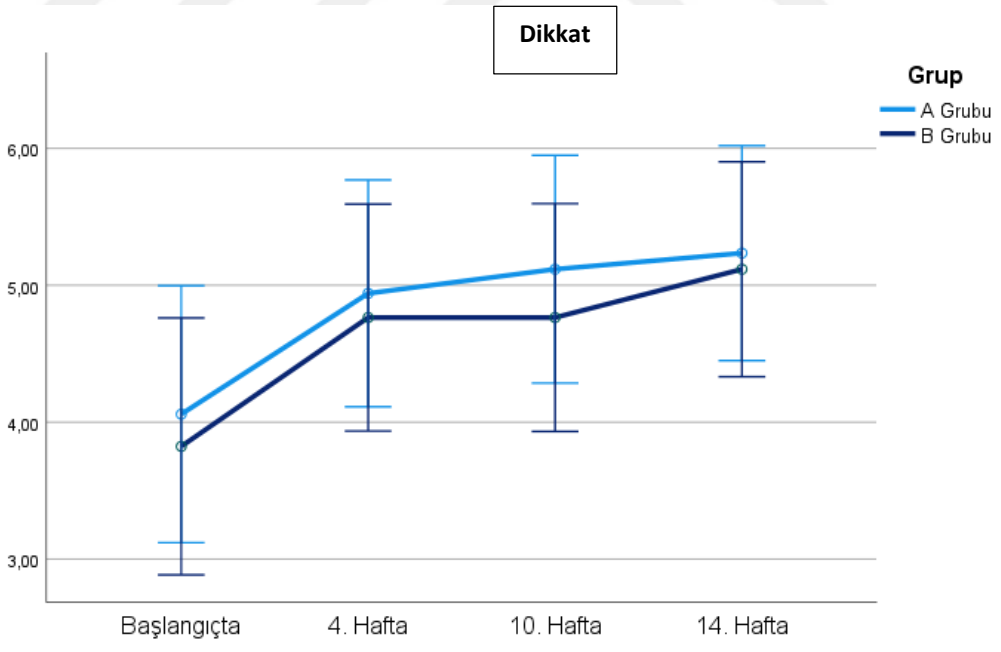
Çalışma grupları ile MoCA puanının ortak etkisi incelemiştir. MoCA puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. A Grubunda MoCA puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). B Grubunda 14. haftada, en düşük ise başlangıçta ölçülmüştür. B Grubunda MoCA puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



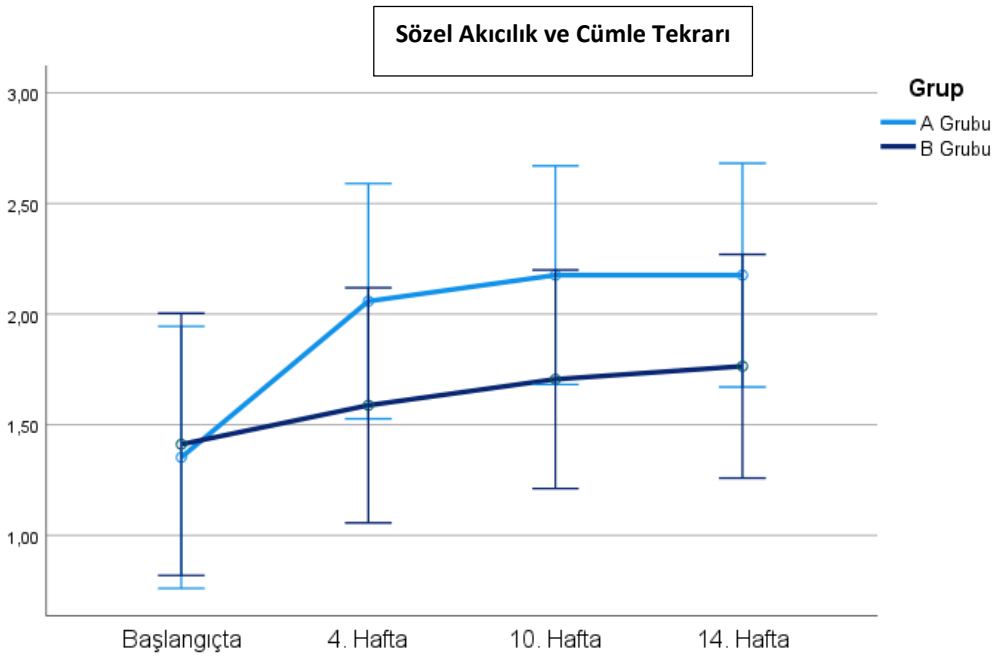
Şekil 26. Görsel Mekansal/Yönerici İşlevler Puanı



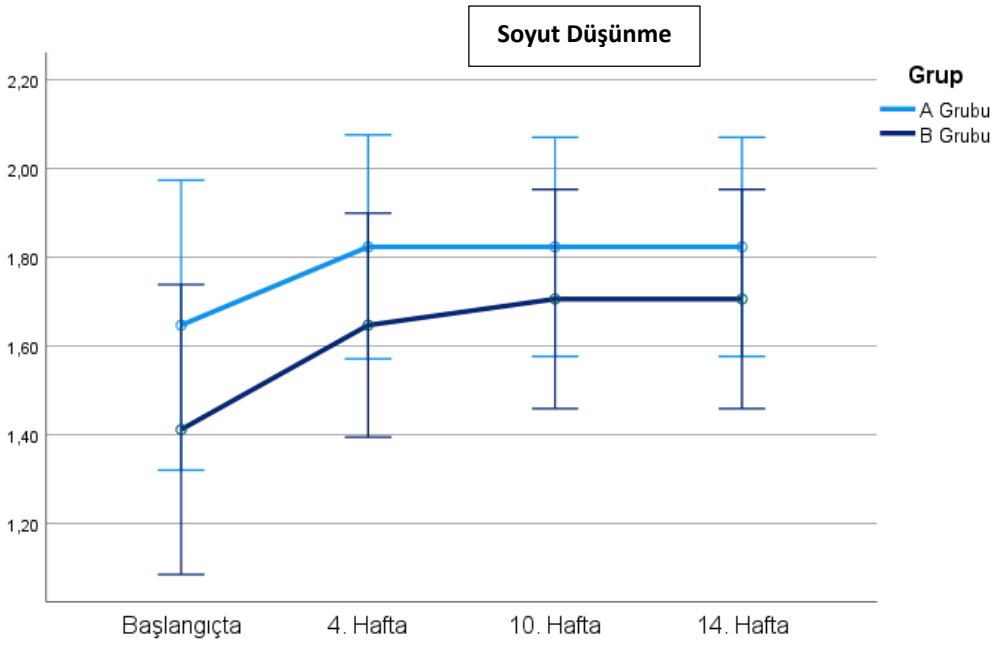
Şekil 27. Adlandırma Puanı



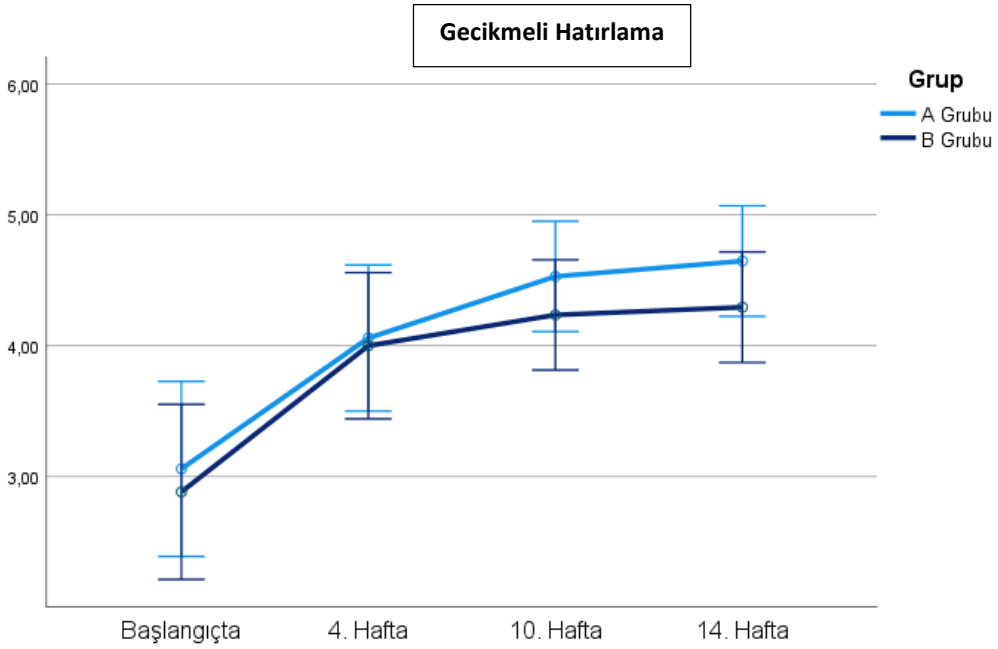
Şekil 28. Dikkat Puanı



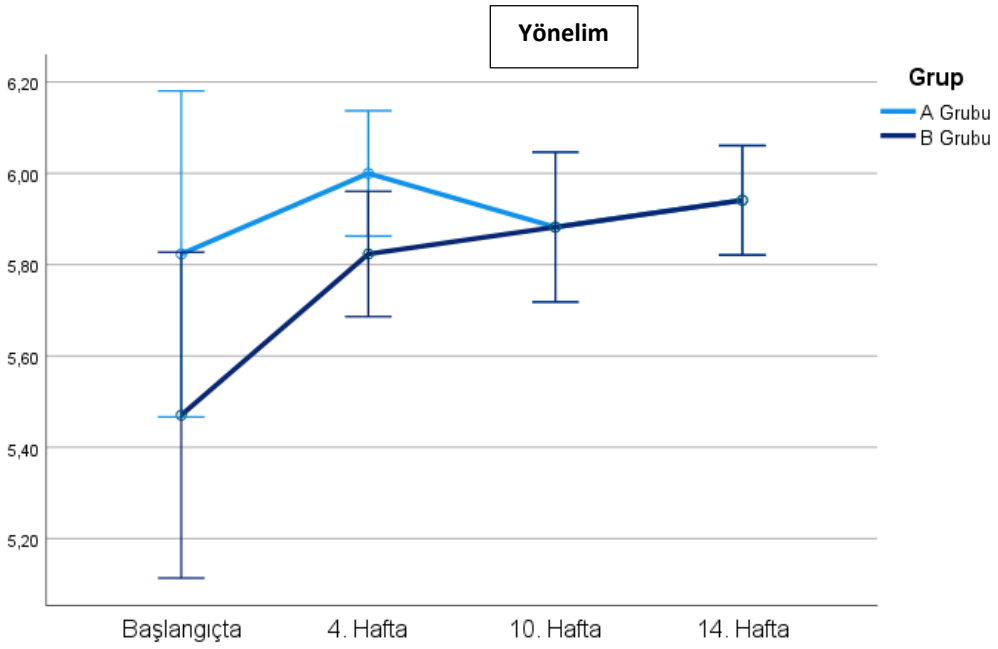
Şekil 29. Sözel Akıcılık ve Cümle Tekrarı Puanı



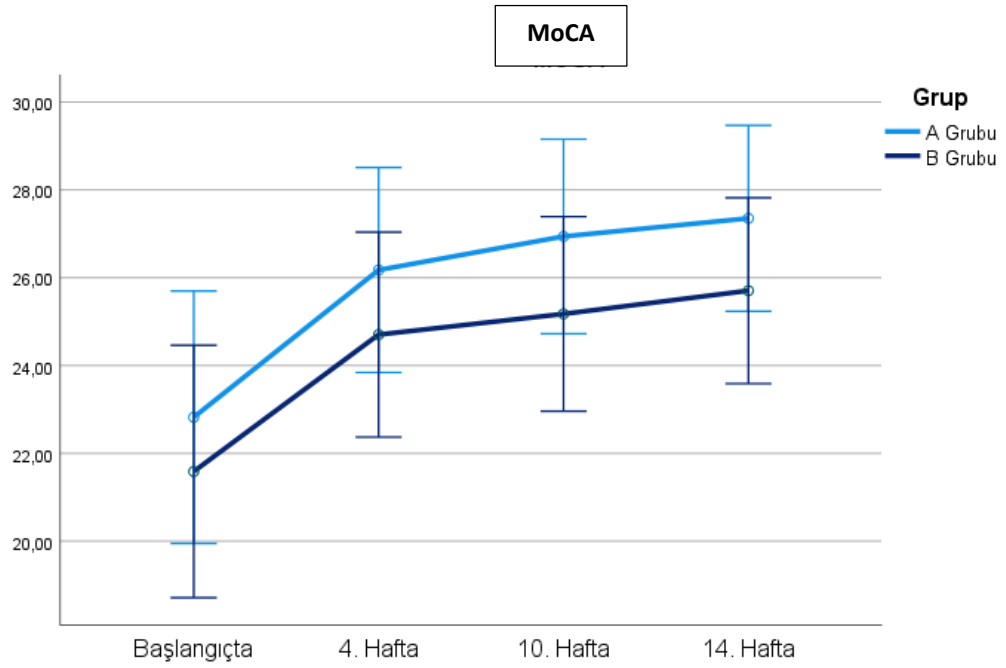
Şekil 30. Soyut Düşünme Puanı



Şekil 31. Gecikmeli Hatırlama Puanı



Şekil 32. Yönelim Puanı



Şekil 33. MoCA Toplam Puanı

4.16. Grupların Yan Etki Durumuna İlişkin Sonuçları

Tablo 45. Gruplarda İzlenen Yan Etki Oranları

Yan Etki	A Grubu (n=26)	B Grubu (n=24)
	Sayı (%)	Sayı (%)
Sırt Boyun Ağrısı	5 (%19,2)	3 (%12,5)
Uyarılan Bölgede Uyuşma	**9 (%34,6)**	**11 (%45,8)**
Baş Ağrısı	**9 (%34,6)**	**15 (%62,5)**
Kulak Çınlaması	2 (%7,6)	4 (%16,6)
Baş Dönmesi	7 (%26,9)	4 (%16,6)
Halsizlik	**14 (%53,8)**	**12 (%50)**
Uykusuzluk	2 (%7,6)	3 (%12,5)
Anksiyete/Huzursuzluk	7 (%26,9)	3 (%12,5)
Mide Bulantısı	3 (%11,5)	4 (%16,6)
Kusma	1 (%3,8)	1 (%4,1)

Her iki grupta da en fazla izlenen yan etki sırasıyla; halsizlik %52, baş ağrısı %48 ve uyarılan bölgede uyuşma hissi %40. Gruplar ayrıca değerlendirildiğinde ise; A grubunda, halsizlik %53,8 ile ilk sırada, baş ağrısı ve uyarılan bölgede uyuşma hissi

%34,6 oranı ile iki ve üçüncü sırada bulunmaktadır. B grubunda ise; %62,5 ile baş ağrısı ilk sırada yer alırken halsizlik %50, uyarılan bölgede uyuşma hissi %45,8 ile üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 46. Gruplarda Zamana Bağlı Ölçümlerde Toplam Yan Etki Puanının Karşılaştırılması

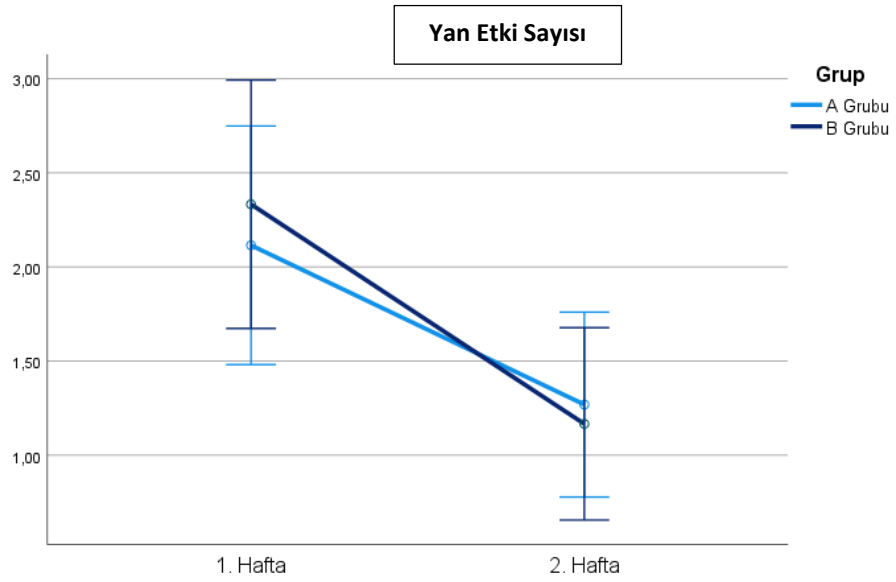
	Grup		Test İstatistikleri †		
	A	**B**	*F*	*p*	η^2
Yan Etki Sayısı					
1. Hafta	2,12±1,51	2,33±1,71	0,230	0,634	0,005
2. Hafta	1,27±1,43	1,17±1,01	0,085	0,772	0,002
Test İstatistikleri ¥	**F=8,373; p=0,006; η2=0,149**	**F=14,693; p=0,001; η2=0,234**			
F=97,856; p=0,001; η2=0,671					
Yan Etki Puanı					
1. Hafta	5,42±4,73	6,71±5,51	0,786	0,380	0,016
2. Hafta	3,31±4,16	2,71±3,18	0,323	0,573	0,007
Test İstatistikleri ¥	**F=5,683; p=0,021; η2=0,106**	**F=18,757; p=0,001; η2=0,281**			
F=68,764; p=0,001; η2=0,589					

F: Mixed Desing ANOVA, Etki Büyüklüğü (η^2), ¥Gruplar içi karşılaştırma, †Gruplar arası karşılaştırma Tanıtıcı istatistikler *ortalama ± standart sapma* olarak verildi. Koyu olarak belirlenen bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Harflendirme sütun bazlı yapılmıştır. Aynı harfler arasında fark yoktur. F*: Etkileşim etkisini ifade etmektedir.

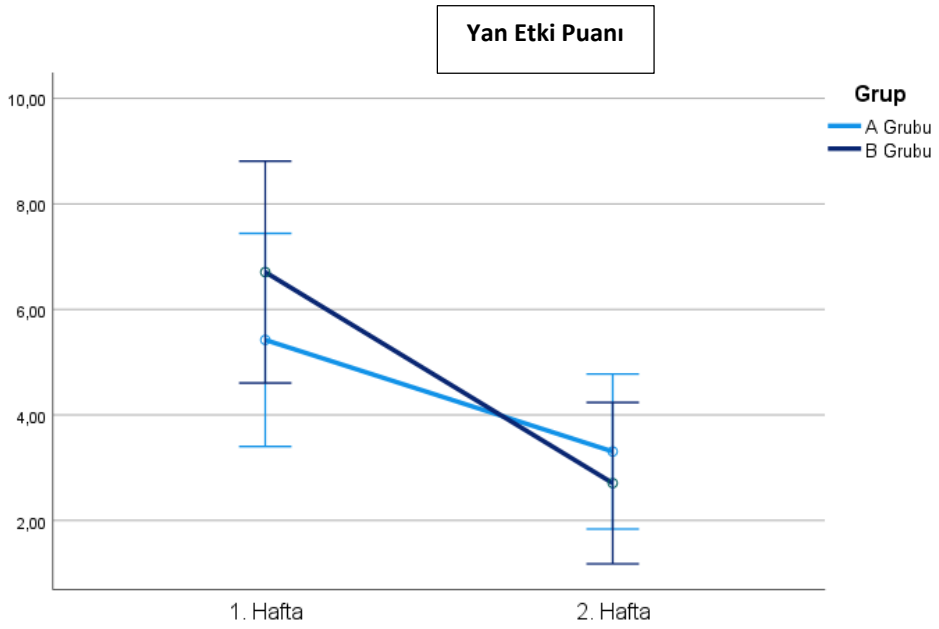
Çalışma grupları ile yan etki sayısı puanının ortak etkisi incelemiştir. Yan etki sayısı puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 1. haftada, en düşük ise 2. haftada ölçülmüştür. A Grubunda yan etki sayısı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,006). B Grubunda en yüksek ortalama 1. haftada, en düşük ise 2. haftada ölçülmüştür. B Grubunda yan etki sayısı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Çalışma grupları ile yan etki puanı puanının ortak etkisi incelemiştir. Yan etki puanı puanı için grup zaman etkileşimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). A Grubunda en yüksek ortalama 1. haftada, en düşük ise 2. haftada ölçülmüştür. A Grubunda yan etki puanı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır

(p=0,021). B Grubunda en yüksek ortalama 1. haftada, en düşük ise 2. haftada ölçülmüştür. B Grubunda yan etki puanı puanında zamana göre fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



Şekil 34. Yan Etki Sayısı



Şekil 35. Yan Etki Puanı

4.16.1. Gruplarda Sırt Boyun Ağrısı Dağılımı

Tablo 47. Gruplarda Sırt Boyun Ağrısı Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Sırt Boyun Ağrısı	**1. Gün**	21 (%80,77)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	2. Gün	21 (%80,77)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	3. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	4. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	5. Gün	21 (%80,77)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	6. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	7. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	8. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	9. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	10. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)

A Grubunda: Başlangıçta %80,77 ağrısız. 6. günden sonra %88,46'ya çıksa da 10. günde %3,85 oranında şiddetli ağrı bildirimi. B Grubunda: 4. günden itibaren B grubunun %100'ü ağrısız veya "çok hafif" kategorisinde. 10 gün boyunca hiçbir hastada "orta/şiddetli" ağrı görülmemiş (%95,83-100 ağrısız).

4.16.2. Gruplarda Uyarılan Bölgede Uyuşukluk Hissi Dağılımı

Tablo 48. Gruplarda Uyarılan Bölgede Uyuşukluk Hissi Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Uyarılan Bölgede Uyuşukluk Hissi	**1. Gün**	17 (%65,38)	3 (%11,54)	3 (%11,54)	3 (%11,54)	0 (%0,0)	13 (%54,17)	1 (%4,17)	3 (%12,5)	5 (%20,83)	2 (%8,33)
	2. Gün	19 (%73,08)	2 (%7,69)	3 (%11,54)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	14 (%58,33)	1 (%4,17)	4 (%16,67)	4 (%16,67)	1 (%4,17)
	3. Gün	20 (%76,92)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	15 (%62,5)	1 (%4,17)	4 (%16,67)	4 (%16,67)	0 (%0,0)
	4. Gün	20 (%76,92)	2 (%7,69)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	17 (%70,83)	1 (%4,17)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	0 (%0,0)
	5. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	17 (%70,83)	2 (%8,33)	4 (%16,67)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	6. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	18 (%75)	2 (%8,33)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	7. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	8. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	9. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	10. Gün	23 (%88,46)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)

A Grubunda: 1.gün %65,38 uyuşukluk hissi yok, 6. günden itibaren %88,46'ya yükseliyor. Orta/şiddetli uyuşukluk 1. gün %11,54, 6. günden sonra %3,85'e düşüyor. B Grubunda: 1.gün %54,17 uyuşukluk hissi yok, 7. günden itibaren ~%79 stabil. Şiddetli uyuşukluk 1. gün %8,33, 3. günden itibaren tamamen kayboluyor.

4.16.3. Gruplarda Baş Ağrısı Dağılımı

Tablo 49. Gruplarda Baş Ağrısı Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Baş Ağrısı	**1. Gün**	18 (%69,23)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	4 (%15,38)	9 (%37,5)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	5 (%20,83)	4 (%16,67)
	2. Gün	18 (%69,23)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	2 (%7,69)	3 (%11,54)	13 (%54,17)	3 (%12,5)	2 (%8,33)	4 (%16,67)	2 (%8,33)
	3. Gün	19 (%73,08)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	3 (%11,54)	2 (%7,69)	14 (%58,33)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	4 (%16,67)	0 (%0,0)
	4. Gün	20 (%76,92)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	16 (%66,67)	2 (%8,33)	4 (%16,67)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	5. Gün	20 (%76,92)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	17 (%70,83)	2 (%8,33)	4 (%16,67)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	6. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	17 (%70,83)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	7. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	18 (%75)	2 (%8,33)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	8. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	9. Gün	20 (%76,92)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	10. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	19 (%79,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)

A Grubunda: 1.gün %15,38 şiddetli ağrı, 10.gün %7,69 (yarıya düşüş). 3.günde geçici kötüleşme (orta ağrı %1,54). 6.günden sonra stabilizasyon (%80-81 ağrısız). B Grubunda: 1.gün %37,5 ağrısız, 10.gün %79,17 (2,1 kat artış). 3.günde şiddetli ağrı tamamen kayboluyor. 7.günden sonra %75+ ağrısız.

4.16.4. Gruplarda Kulak Çınlaması Dağılımı

Tablo 50. Gruplarda Kulak Çınlaması Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Kulak Çınlaması	**1. Gün**	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	2. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	3. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	4. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	5. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	6. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	7. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	8. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	9. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	10. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	0 (%0,0)

A Grubunda: Stabil seyir: 1.günden 10.güne kadar değişmeyen oranlar (%92,31 kulak çınlaması yok). Tedaviye dirençli vaka: 1 hastada (%3,85) tüm takip boyunca şiddetli kulak çınlaması devam etmiş. B Grubunda: Kademeli iyileşme: 1.gün %83,33, 6.gün %95,83 kulak çınlaması yok. Hafif kulak çınlaması yaşayan hasta sayısı 3'ten 1'e düşmüş. Şiddetli vaka yok: B grubunda hiç şiddetli kulak çınlaması bildirilmemiş.

4.16.5. Gruplarda Baş Dönmesi Dağılımı

Tablo 51. Gruplarda Baş Dönmesi Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Baş Dönmesi	**1. Gün**	20 (%76,92)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	2 (%8,33)
	2. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	3. Gün	21 (%80,77)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	4. Gün	21 (%80,77)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	5. Gün	23 (%88,46)	0 (%0,0)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	6. Gün	22 (%84,62)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	7. Gün	22 (%84,62)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	8. Gün	22 (%84,62)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	9. Gün	22 (%84,62)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)
	10. Gün	22 (%84,62)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	0 (%0,0)

A Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %76,92 baş dönmesi yok, %3,85 şiddetli. 5. Günde En İyi Durum: %88,46 baş dönmesi yok (en iyi değer). 6-10. Günlerde Hafif Kötüleşme: %84,62'ye düşüş. 2. günden itibaren şiddetli vaka yok. B Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %87,5 baş dönmesi yok, %8,33 şiddetli. 2. Günde En İyi Durum: %91,67 baş dönmesi yok (en iyi değer) 3-10. Günlerde Stabilite: %87,5-91.67 aralığında sabit. Şiddetli vaka 1. gün %8,33, 2. günden itibaren %0-4,17.

4.16.6. Gruplarda Yorgunluk Dağılımı

Tablo 52. Gruplarda Yorgunluk Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Yorgunluk	**1. Gün**	13 (%50)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	7 (%26,92)	3 (%11,54)	13 (%54,17)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	7 (%29,17)	2 (%8,33)
	2. Gün	13 (%50)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	7 (%26,92)	3 (%11,54)	14 (%58,33)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	6 (%25)	2 (%8,33)
	3. Gün	14 (%53,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	6 (%23,08)	3 (%11,54)	14 (%58,33)	0 (%0,0)	4 (%16,67)	4 (%16,67)	2 (%8,33)
	4. Gün	14 (%53,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	6 (%23,08)	3 (%11,54)	15 (%62,5)	0 (%0,0)	4 (%16,67)	3 (%12,5)	2 (%8,33)
	5. Gün	14 (%53,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	5 (%19,23)	3 (%11,54)	15 (%62,5)	1 (%4,17)	3 (%12,5)	3 (%12,5)	2 (%8,33)
	6. Gün	15 (%57,69)	1 (%3,85)	3 (%11,54)	4 (%15,38)	3 (%11,54)	18 (%75)	1 (%4,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)
	7. Gün	15 (%57,69)	1 (%3,85)	3 (%11,54)	4 (%15,38)	3 (%11,54)	18 (%75)	1 (%4,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	1 (%4,17)
	8. Gün	16 (%61,54)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	4 (%15,38)	3 (%11,54)	17 (%70,83)	1 (%4,17)	2 (%8,33)	2 (%8,33)	2 (%8,33)
	9. Gün	16 (%61,54)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	4 (%15,38)	3 (%11,54)	18 (%75)	1 (%4,17)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	10. Gün	16 (%61,54)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	4 (%15,38)	3 (%11,54)	18 (%75)	1 (%4,17)	3 (%12,5)	1 (%4,17)	1 (%4,17)

A Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %50 yorgunluğu yok, %11,54 şiddetli. 6. Günde Hafif İyileşme: %57,69 yorgunluğu yok. 8-10. Günlerde: %61,54 yorgunluğu yok (en iyi değer). Şiddetli yorgunluk sabit (%11,54). B Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %54,17 yorgunluğu yok, %8,33 şiddetli. 6. Günde Belirgin İyileşme: %75 yorgunluğu yok (en iyi değer). 7-10. Günlerde Stabilite: %70-75 aralığında sabit. Şiddetli yorgunluk %8,33, %4,17'ye düşüş.

4.16.7. Gruplarda Uykusuzluk Dağılımı

Tablo 53. Gruplarda Uykusuzluk Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Uykusuzluk	**1. Gün**	25 (%96,15)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	2. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	3. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	4. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	5. Gün	24 (%92,31)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	6. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	7. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	8. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	9. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	10. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)

A Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %96,15 uykusuzluğu yok, %0 şiddetli. 5. Günde Hafif Kötüleşme: %92,31 uykusuzluğu yok, %3,85 şiddetli. 6-10. Günlerde Stabilite: %96,15 uykusuzluğu yok, %3,85 şiddetli. B Grubunda: Başlangıç (1. Gün): %87,5 uykusuzluğu yok, %4,17 şiddetli. 4. Günde En İyi Durum: %95,83 uykusuzluğu yok. 5-10. Günlerde Stabilite: %95,83 uykusuzluğu yok, %4.17 şiddetli.

4.16.8. Gruplarda Kaygı-Huzursuzluk Dağılımı

Tablo 54. Gruplarda Kaygı-Huzursuzluk Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Kaygı-Huzursuzluk	**1. Gün**	21 (%80,77)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	2. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	3. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	3 (%11,54)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	4. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	5. Gün	19 (%73,08)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	6. Gün	20 (%76,92)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	7. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	8. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)
	9. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	10. Gün	21 (%80,77)	1 (%3,85)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	1 (%3,85)	22 (%91,67)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	1 (%4,17)

A Grubunda: Stabil seyir: 1-10. günler arasında %80-81 anksiyetesiz oranı (5. günde %73'e geçici düşüş). Şiddetli vakalar: %3,85-7,69 aralığında seyretmiş. B Grubunda: Yüksek başarı: %91,67 anksiyetesiz oranı (1.günden itibaren). Şiddetli vaka yok: 9.güne kadar hiç şiddetli vaka bildirilmemiş.

4.16.9. Gruplarda Mide Bulantısı Dağılımı

Tablo 55. Gruplarda Mide Bulantısı Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Mide Bulantısı	**1. Gün**	24 (%92,31)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)	3 (%12,5)
	2. Gün	24 (%92,31)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	3. Gün	23 (%88,46)	2 (%7,69)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	4. Gün	23 (%88,46)	2 (%7,69)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	5. Gün	25 (%96,15)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	20 (%83,33)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	1 (%4,17)	1 (%4,17)
	6. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	7. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	8. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	9. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	10. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	21 (%87,5)	0 (%0,0)	2 (%8,33)	0 (%0,0)	1 (%4,17)

A Grubu grup: 1. Gün %92,31'i hiç bulantı yaşamamış, yalnızca %7,69'unda çok hafif bulantı var. 2.-5. Günler Hafif bulantı vakaları dışında belirgin bir şikâyet yok. 4. günde ilk kez orta düzeyde bulantı (%3,85) görülüyor. 6.-10. Günler Tüm katılımcılar %100 oranında bulantı yaşamamış. B Grubunda: 1. Gün %83,33'ü bulantı yaşamazken, %16,67 oranında farklı düzeylerde bulantı görülmüş (özellikle %12,5'inde şiddetli bulantı). 2.-5. Günler Her gün düzenli olarak %8,33 oranında hafif bulantı, %4,17 oranında orta, %4,17 oranında şiddetli bulantı görülüyor. 6.-10. Günler Her gün benzer şekilde 2 kişi (%8,33) hafif, 1 kişi (%4,17) şiddetli bulantı yaşamış.

4.16.10. Gruplarda Kusma Dağılımı

Tablo 56. Gruplarda Kusma Dağılımı

		A Grubu					B Grubu				
		Yok	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**	**Yok**	**Çok Hafif**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Kusma	**1. Gün**	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	23 (%95,83)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,17)
	2. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	3. Gün	25 (%96,15)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%3,85)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	4. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	5. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	6. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	7. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	8. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	9. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	10. Gün	26 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	24 (%100)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)

A Grubu grup: 1. Gün Tüm katılımcılar (%100) kusma belirtisi göstermemiştir. 2. Gün hiçbir kusma belirtisi yoktur. (%100 yok). 3. Gün 1 katılımcı (%3,85) orta düzey kusma yaşamıştır. 4. Günden sonra %100 oranında hiçbir kusma belirtisi görülmemiştir. B Grubunda: 1. Gün 1 katılımcıda (%4,17) şiddetli kusma gözlemlenmiştir. Diğerleri (%95,83) semptomsuzdur. 2. Günden sonra %100 oranında hiçbir kusma belirtisi görülmemiştir.

4.17. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Regresyon Analizi

Tablo 56. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Regresyon Analizi

Model Fit Measures

				Overall Model Test			
Model	R	R^2	Adjusted R^2	F	df1	df2	p
1	0.326	0.106	−0.0186	0.851	6	43	0.538

Note. Models estimated using sample size of N=50

Omnibus ANOVA Test

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
age	0.0909	1	0.0909	0.351	0.557
gender	0.0662	1	0.0662	0.255	0.616
Total_depressive_episode	0.1043	1	0.1043	0.402	0.529
Comorbid_psyc_disease	0.3944	2	0.1972	0.760	0.474
Family_psyc_history	0.3986	1	0.3986	1.537	0.222
Residuals	11.1558	43	0.2594		

Model Coefficients - Group

			95% Confidence Interval			
Predictor	Estimate	SE	Lower	Upper	t	p
Intercept [a]	1.13423	0.28604	0.55737	1.7111	3.965	< .001
age	0.00380	0.00642	−0.00915	0.0168	0.592	0.557
gender:						
female – male	0.08173	0.16176	−0.24450	0.4080	0.505	0.616
Total_depressive_episode	−0.03590	0.05661	−0.15007	0.0783	−0.634	0.529
Comorbid_psyc_disease:						
ocd – no	0.27210	0.23780	−0.20747	0.7517	1.144	0.259
anxciety – no	0.14206	0.16417	−0.18902	0.4731	0.865	0.392
Family_psyc_history:						
yes – no	0.21315	0.17195	−0.13362	0.5599	1.240	0.222

[a] Represents reference level

R = 0.326: Korelasyon katsayısıdır. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenle orta düzeyde bir ilişkisi olduğunu gösterir.

R^2 = 0,106: Açıklanan varyansın oranını gösterir. Bu modelin, bağımlı değişkendeki varyansın sadece %10,6'sını açıkladığını belirtir. Bu, modelin bağımlı değişkendeki değişkenliğin büyük bir kısmını açıklayamadığını gösterir.

Düzeltilmiş R^2 (Adjusted R^2) = -0,0186: R-kare değerinin örneklem büyüklüğü ve modeldeki bağımsız değişken sayısı dikkate alınarak düzeltilmiş halidir. Negatif bir Düzeltilmiş R-kare değeri, modelin çok zayıf olduğunu ve hatta bağımlı değişkenin ortalamasından daha kötü bir tahmin sunduğunu veya modelin bağımsız değişkenlerinin bağımlı değişkeni anlamlı bir şekilde açıklamadığını gösterir.

Overall Model Test (Genel Model Testi): F(6, 43) = 0,851, p = 0,538: Bu test, tüm bağımsız değişkenlerin birlikte bağımlı değişkeni anlamlı bir şekilde açıklayıp açıklamadığını değerlendirir. p değeri (0,538) 0,05'ten büyük olduğundan, genel model istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu, modeldeki bağımsız değişkenlerin bir bütün olarak bağımlı değişken üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını gösterir.

Omnibus ANOVA Test: Bu tablo, her bir bağımsız değişkenin modele tek başına katkısını değerlendirir. Tüm değişkenler için p değerleri 0,05'ten büyüktür (yaş: 0.557, cinsiyet: 0.616, toplam depresif epizot: 0.529, komorbid psikiyatrik hastalık: 0.474, aile psikiyatrik geçmişi: 0.222). Bu, modeldeki bağımsız değişkenlerin hiçbirinin (bağımsız olarak incelendiğinde) bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını gösterir.

Sabit (Intercept): Tahmin = 1.13423, $p < 0.001$: Bağımsız değişkenlerin hepsi sıfır olduğunda bağımlı değişkenin beklenen değeridir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yaş: Tahmin = 0.00380, p = 0.557: Yaşın bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Katsayı çok küçüktür, yaş arttıkça bağımlı değişkenin çok az arttığını gösterir ancak bu artış tesadüfi olabilir.

Cinsiyet (kadın-erkek): Tahmin = 0.08173, p = 0.616: Cinsiyetin bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Bu, kadınların erkeklere göre bağımlı değişkende biraz daha yüksek bir değere sahip olduğunu gösterir, ancak bu fark anlamlı değildir.

Toplam depresif epizot: Tahmin = -0.03590, p = 0.529: Toplam depresif epizot sayısının bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Negatif katsayı, depresif epizot sayısı arttıkça bağımlı değişkenin hafifçe azaldığını gösterir, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Komorbid Psikiyatrik Hastalık:

OKB-no: Tahmin = 0.27210, p = 0.259: OKB varlığının bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. OKB'si olanların olmayanlara göre bağımlı değişkende daha yüksek bir değere sahip olduğunu gösterir, ancak bu fark anlamlı değildir.

YAB-no: Tahmin = 0.14206, p = 0.392: YAB varlığının bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. YAB olanların olmayanlara göre bağımlı değişkende daha yüksek bir değere sahip olduğunu gösterir, ancak bu fark anlamlı değildir.

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü (evet-hayır): Tahmin = 0.21315, p = 0.222: Aile psikiyatrik geçmişinin bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Aile geçmişi olanların olmayanlara göre bağımlı değişkende daha yüksek bir değere sahip olduğunu gösterir, ancak bu fark anlamlı değildir.

Bu regresyon analizi, incelenen bağımsız değişkenlerin hiçbirinin (yaş, cinsiyet, toplam depresif epizot sayısı, komorbid psikiyatrik hastalıklar ve aile psikiyatrik geçmişi) bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Genel model de bağımlı değişkendeki varyansın çok küçük bir kısmını (negatif düzeltilmiş R-kare nedeniyle neredeyse hiç) açıklamamaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5. TARTIŞMA

TMS'nin etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış olmasının yanı sıra tedavi yanıtını artırmaya ve etki süresini uzatmaya yönelik farklı protokollerin etki mekanizmaları araştırılmaya devam etmektedir. TMS güncelliğini koruyan bir nöromodulasyon yöntemi olarak klinikte kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Çalışmamızın temel amacı; dünya çapında engelliliğin önemli nedenlerinden biri olan TDD olgularında TMS'nin bir varyasyonu TBS'nin iki şekli olan iTBS ve cTBS formlarının hızlandırılmış olarak unilateral (sol DLPFK iTBS) ve sıralı bilateral (sol DLPK'ya iTBS ve sağ DLPFK'ya cTBS) olmak üzere, prospektif, randomize ve sham kontrollü olarak uygulanmasıyla, iki haftalık tedaviyi izleyen 12 haftalık takip süresi içinde birbirlerine karşı depresyon, İD, anksiyete, insomnia, yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler alanlarında birbirlerine üstün olup olmadığını araştırmaktır. Bu bağlamda TDD hastaları sıralı bilateral aTBS tedavisi veya sol DLPFK'ya iTBS ile sağ DLPFK'ya sham cTBS uygulaması öncesi, 1. hafta, 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta, 10. hafta ve 14. hafta olmak üzere bahsi geçen hususlarda karşılaştırılmıştır. Çalışma esnasında değerlendirmenin bir parçası olarak hiçbir kurtarma müdahalesi veya yeniden aTMS sağlanmamıştır. Ek tedavi gereken durumlarda katılımcılar takipten çıkarıldı.

Geçmiş çalışmalarda yaş, cinsiyet ve tedavi dayanıklılığı arasında ilişkiler bulunmuştur (363–365). Bu ortak değişkenlerden herhangi birinin yanıt üzerinde anlamlı etkilerini tespit etmedik.

Katılımcılar tedaviyi genel olarak iyi seviyede tolere etmiş olup; 57 katılımcının 50'si 2 haftalık tedavi sürecini tamamladı. Gruplar topluca değerlendirildiğinde en fazla izlenen yan etki sırasıyla; halsizlik %52, baş ağrısı %48 ve uyarılan bölgede uyuşma hissi %40 olarak bulundu. Üç etki de TMS tedavi protokollerinde en sık görülen yan etkilerden olup SNT protokolü ile benzerdi (28).

Çalışmamızın TMS'nin etkinliğini test eden güncel klinik çalışmalarla doğrudan karşılaştırılması; depresyon tedavi direnci, tedavi parametreleri, akut remisyon ve yanıt oranları ve remisyonu tanımlamak için kullanılan kriterler

arasındaki önemli farklılıklar göz önüne alındığında birebir olması beklenemez. Buna rağmen literatürde çalışmamıza benzeyen çalışmalarla karşılaştırmasını yapmaya çalıştık.

5.1. Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi

Çalışmamız 18-65 yaş aralığındaki 50 TDD tanılı hasta ile tamamlanmıştır. Katılan hastaların çoğu orta yaş, kadın, yüksek VKİ, evli, düşük eğitim düzeyi, eşlik eden anksiyete, tekrarlayan depresif epizot sayısı yüksek olan, yüksek İD ve yüksek oranda sigara kullanımı olan TDD tanılı hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama yaşı 41,58 ± 12,18 olup, medyan yaş 43,5'tir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu MDB'nin özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiğini ve kadınlarda iki kat daha fazla görüldüğünü vurgulamaktadır (366,367). Yaş dağılımı, depresyonun sıklıkla orta yaş döneminde yoğunlaştığını belirten çalışmalarla uyumludur. Kadın katılımcı oranı %68 olup erkeklere kıyasla belirgin şekilde yüksektir. Bu bulgu, depresyonun kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğünü bildiren çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile tutarlıdır. Kadınların hormonal, psikososyal ve toplumsal rollerine bağlı olarak depresyona daha duyarlı olduğu bilinmektedir (46,368)

Katılımcıların VKİ ortalaması ise; 28,53 ± 5,49 olup, hastaların çoğunluğu fazla kilolu veya obez kategorisinde bulunmuştur. Obezite ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu, VKİ yüksek bireylerin depresyona daha yatkın olduğu ve depresyonun da kilo alımına neden olabileceği literatürde vurgulanmaktadır (369). Özellikle kadın bireylerde bu ilişkinin daha güçlü olduğu rapor edilmiştir (370).

Katılımcıların %56'sı evli, %28'i bekâr ve %16'sı boşanmış olup, %88'i ailesiyle yaşamaktadır. Depresyon açısından koruyucu bir faktör olan sosyal destek, bu oranlara bakıldığında göreceli olarak yüksek görünmektedir. Ancak boşanmış ve yalnız yaşayan bireylerin sayısının da azımsanmayacak düzeyde olması, bu alt gruplarda artmış psikososyal stres yükünü düşündürmektedir. Sosyal izolasyonun ve duygusal desteğin yetersizliğinin depresyon semptomlarını artırdığı çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir (371). Çalışmamızda literatürden farklı bir sonuç bulunmuştur.

Katılımcıların ortalama eğitim süresi 9,54 ± 5,12 yıl olup, çoğunluğun lise düzeyinin altında eğitime sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca katılımcıların %44'ü ev hanımı, %24'ü ise işsizdir. Eğitim ve istihdam durumu, bireylerin psikososyal kaynaklara erişimini ve baş etme becerilerini etkileyen önemli değişkenlerdir. Düşük sosyoekonomik düzeyin ve işsizlik durumunun depresyon riskini artırdığı çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (372).

Komorbid psikiyatrik ve organik hastalıklar değerlendirildiğinde; katılımcıların %52'sinde YAB, %14'ünde OKB, %44'ünde ise kronik fiziksel hastalık mevcuttur. Depresyonun sık eşlik ettiği bu komorbid durumlar, klinik gidişatı karmaşıklaştırmakta ve tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebilmektedir (100,108,373,374).

Klinik öykü açısından değerlendirildiğinde, hastaların ortalama depresif epizot sayısı 3,24 ± 1,45 olup, ilk epizot yaşı 29,78 ± 10,91'dir. Bu durum, depresyonun erken erişkinlik döneminde başladığını ve yineleyici bir seyir gösterdiğini destekler niteliktedir. Erken başlangıç yaşı, hastalığın daha kronik ve dirençli bir seyir izleyebileceğine işaret eden prognostik bir faktör olarak değerlendirilmektedir (35,113,375).

İntihar riski açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların %36'sında intihar girişimi öyküsü, %56'sında ise mevcut intihar düşüncesi bulunmaktadır. Bu oranlar, TDD hastalarında bildirilen yüksek intihar riskini destekler niteliktedir (29,111,376). Ayrıca, katılımcıların %64'ünde ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması, genetik ve çevresel duyarlılığın birlikte rol oynadığını düşündürmektedir(46).

Son olarak, katılımcılarda sigara kullanım oranı %50 iken alkol kullanımı %14, madde kullanımı ise bulunmamaktadır. Sigara ve alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin depresyonla ilişkisi çift yönlü olup, özellikle sigara içme davranışının depresif belirtileri artırabileceği veya baş etme aracı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (46,377).

5.3. Maudsley Evreleme Yöntemi Puanına İlişkin Bulguların İncelenmesi

TMS'nin antidepresan gücünü etkileyen başlıca sebeplerden biri tedavi direnci olarak gösterilmiştir (378,379). Yüksek düzeyde direnç öyküsü, TMS yanıtlarının daha düşük olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca en iyi tedavi yanıtı, orta düzeyde refrakteriteye sahip hasta grubunda gözlenmiştir(380). Çalışmamız bu yönüyle de MEY puanına göre %56 orta direnç oranı ile öne çıkmaktadır. Yanıt ve remisyon oranlarındaki yüksek sonuçları açıklayan durumlardan biri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, direnç durumunu MEY (351) ile niceliksel olarak ölçmesi ve hastaları üç düzeyde refrakteriteye göre sınıflandırmış olmasıdır. İncelediğimiz 19 aTMS çalışmanın yalnızca sekizinde direnç durumu niceliksel olarak değerlendirilmiştir. Beşinde MEY, ikisinde TRM, birinde ATGF puanlama yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların ortalama MEY puanları Grup A için 9,46±1,53 ve Grup B için 8,88±1,87'dir. Gruplar arasında MEY puanı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Orta-şiddetli direnci ifade eden bu bulgu, benzer şekilde literatürde depresyon direnci açısından MEY kullanılan; Cole ve ark. (2020) (26), Cole ve ark. (2022) (28), Williams ve ark. (2018) (253), Zhao ve ark. (2024) (29), Geoly ve ark. (2025) (94) çalışmalarıyla uyumludur.

5.4. Depresyon Ölçeklerinden Elde Edilen Bulguların İncelenmesi

Çalışmamızda, TDD hastalarında bilateral teta burst protokolü (aiTBS sol DLPFK ve cTBS sağ DLPFK) ile unilateral aiTBS (sol DLPFK) protokollerinin kısa ve uzun vadeli etkinliği karşılaştırılmıştır. Tedaviye klinik yanıt ve remisyon oranları hem MADRS hem de HAM-D ölçekleri üzerinden değerlendirilmiştir. Her iki grupta da MADRS ve HAM-D puanlarında anlamlı azalma, yüksek yanıt ve remisyon oranları elde edilmiştir. MADRS verilerine göre 1. haftada toplamda %48 oranında yanıt elde edilirken, bu oran 2. haftada (tedavi sonunda) %92'ye ulaşmış ve tedaviden sonraki 12. haftada (takip sonunda) %68 olarak ölçülmüştür. HAM-D verileri benzer

bir eğilim göstermiş olup; 1. haftada %54 olan yanıt oranı, tedavi sonunda %90'a çıkmış ve 12 haftalık takip sonunda %68 olarak ölçülmüştür.

Remisyon oranları açısından bakıldığında, MADRS üzerinden değerlendirilen remisyon oranı 1. haftada %24 iken, tedavi sonunda %68'e ulaşmış, takip sonunda %62 düzeyinde kalmıştır. HAM-D ölçeği ile elde edilen remisyon oranı da benzer şekilde artış göstermiş; 1. haftada %32 olan oran, tedavi sonunda %62'ye ve takip sonunda %62 olarak ölçülmüştür.

Her iki ölçekle de değerlendirildiğinde, en yüksek klinik yanıt ve remisyon oranları 2–4. haftalarda gözlenmiş, bu da aTMS'nin erken dönemde etkili olduğunu göstermektedir. On ikinci haftaya kadar elde edilen sürdürülebilir remisyon oranları (%62), tedavinin uzun vadeli etkilerini desteklemektedir. Özellikle 2. haftada her iki ölçekte de %90 gibi yüksek yanıt oranları dikkat çekicidir. Bu, çalışmamızdaki hızlandırılmış protokolün hızlı etkisini vurgulayan önemli bir bulgudur.

Ayrıca, her iki grup için ölçeklerde hafta bazında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile; etki büyüklüğü açısından haftadan bağımsız olarak B grubunun A grubuna kıyasla daha yüksek oranda yanıt ve remisyon açısından etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Bu fark, bilateral ve unilateral rTMS ve günde bir sefer uygulanan daha az atım sayısına sahip TBS protokollerin etkinliğini karşılaştıran büyük ölçekli analizlerdeki bilateral uygulamanın unilateral uygulamaya göre üstün olmadığı hususundaki sonuçlarla paralellik göstermektedir (381,382). Biz de çalışmamızda hem hızlandırılmış form hem de teta patlaması formu ile aTBS uygulamaları yaparak literatüre katkı sunmayı hedefledik. Bu yönüyle çalışmamız, literatürde ilk niteliğini taşımaktadır.

5.4.1. Başlangıç Depresyon Puanlarının Literatür ile Karşılaştırılması

Çalışmamızda TDD hastalarında tedavi öncesi depresyon şiddeti MADRS ve HAM-D ölçekleri ile değerlendirildi. A grubunda ortalama başlangıç MADRS puanı 33,59 ± 8,75, B grubunda ise 32,76 ± 6,91 olarak bulunmuştur. Bu değerler, aTMS literatüründe yer alan çoğu çalışmayla benzerlik göstermekte, bazı çalışmalarla kıyaslandığında ise daha yüksek depresyon şiddetini yansıtmaktadır.

Örneğin, Cole ve ark. (2020) çalışmasında bildirilen başlangıç MADRS puanı 34,86 ± 5,29 olup çalışmamızla oldukça benzer düzeydedir. Benzer şekilde, Fitzgerald ve ark. (2020) çalışmasında bu puan 33,6 ± 5,2; Geoly ve ark. (2025) çalışmasında 33,5 ± 6,5 olarak raporlanmıştır. Bu bulgular, çalışmamıza katılan bireylerin başlangıç depresyon şiddetinin literatürdeki klinik örneklerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, Cantù ve ark. (2021) (25,33), Wilkening ve ark. (2022) (23,21 ± 7,60) ve Prato ve ark. (2025) (30,1 ± 4,6) gibi bazı çalışmalarda daha düşük başlangıç MADRS puanları bildirilmiştir. Bu farklılık, çalışmalarda kullanılan dahil etme kriterleri, örneklem özellikleri veya TDD derecelerine göre değişiklik gösterebilir.

HAM-D ölçeği açısından bakıldığında, çalışmamızda başlangıç HAM-D puanları A grubu için 25,71 ± 6,88 ve B grubu için 25,59 ± 4,78 olarak bulunmuştur. Bu değerler, özellikle Cole ve ark. (2020) (25,90 ± 4,79) ve Cole ve ark. (2022) (24 ± 3) çalışmalarında bildirilen değerlerle oldukça yakındır. Williams ve ark. (2018) çalışmasında bildirilen ortalama başlangıç HAM-D puanı 28,8 ± 6,0 olup bizim çalışmamızdan biraz daha yüksek bir depresyon şiddetini yansıtmaktadır. Diğer yandan, Akpınar ve ark. (2022) (20,2 ± 3,3), Blumberger ve ark. (2021) (23,2 ± 4,0), Duprat ve ark. (2016) (21,34 ± 5,26) ve Stöhrmann ve ark. (2023) (21,7 ± 3,9) gibi çalışmalarda ise daha düşük başlangıç HAM-D değerleri bildirilmiştir.

Bu bağlamda, çalışmamızdaki örneklem, başlangıç depresyon şiddeti açısından genel olarak literatürdeki ortalama değerlere yakın olmakla birlikte, bazı çalışmalara göre daha ağır depresyon profiline sahiptir. Bu durum, çalışmamızın tedaviye dirençli popülasyonu hedeflemesinin bir sonucu olarak yorumlanabilir. Ayrıca, yüksek başlangıç puanları, tedavi etkisinin değerlendirilmesinde daha geniş bir klinik değişim aralığı sağlayarak tedavi yanıtının istatistiksel anlamlılığını desteklemiştir.

5.4.2. Depresyon Şiddetindeki Yanıt ve Remisyon Oranlarının Literatürdeki Hızlandırılmış TMS Çalışmaları ile Karşılaştırılması

Sunulan veriler, literatürdeki birçok aTMS çalışması ile karşılaştırıldığında, özellikle takip süresi sonunda ulaşılan yüksek yanıt ve remisyon oranları açısından ön plana çıkmaktadır. Örneğin, Cole ve ark. (2020) tarafından yürütülen açık etiketli

çalışmada, günde 10 seans ve toplamda 90.000 atımlık yoğun iTBS uygulamasıyla bir haftalık tedavi sonunda %90,5 yanıt ve remisyon; 4 haftalık takip sonunda %70-75 yanıt ve %60-65 remisyon oranı elde edilmiştir. Bu bulgu çalışmamızın 6. hafta sonuçlarıyla uyumludur. Ancak, bu çalışmanın izlem süresi 4 hafta ile sınırlıdır. Benzer şekilde, Tang ve ark. (2021) çalışmasında da SNT protokolü ile 30. gün itibarıyla %100 yanıt ve %80 remisyon oranı bildirilmiştir; ancak 60 gün sonrası %86,67 yanıt ve remisyon oranları bildirmiştir. Bu yüksek oranlar çalışmamızın oranlarından yüksektir. Bu çalışmada öncelikle tedaviye dirençli hastalar alınmamış olup, örneklem büyüklüğü 15 ile sınırlı kalmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdan daha kısa takip süresinin oluşu da dayanıklılık değerlendirmesi açısından nakıs kalmaktadır. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda tedaviden sonra 12 haftaya kadar sürdürülen izlem sonucunda elde edilen yanıt ve remisyon oranları, uzun vadeli etki açısından literatüre kıyasla güçlü bir katkı sunmaktadır.

Blumberger ve ark. (2021) tarafından yürütülen ve örneklem büyüklüğü açısından öne çıkan çok merkezli bir RKÇ'de, günde iki kez uygulanan iTBS protokolü (toplam 36.000 atım) ile %44,3 akut yanıt ve %22,7 akut remisyon elde edilmiştir. Duprat ve ark. (2016) tarafından uygulanan daha kısa süreli bir protokolde ise (4 gün, toplam 32.400 atım), genel akut yanıt oranı %31,7 ve remisyon oranı %14,6 olarak raporlanmıştır. Bu oranlar, bizim çalışmamızda tedavi sonunda ulaşılan %92 yanıt ve %68 remisyon oranlarının oldukça altında kalmaktadır. Oluşan bu farkta çalışmamızdaki oturum başına atım sayısının fazla oluşu, tedavi süresinin daha kısa olup maruz kalınan toplam atım sayısının fazla oluşu, bilateral uygulamamız ve daha derine nüfuz eden açılı sekiz coil etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek günlük seans sayısı (örneğin 4–10 seans/gün) ve toplam atım sayısının 90.000'e ulaştığı çalışmalar (Cole 2020, Cole 2022, Tang 2021, Williams 2018), daha yüksek kısa dönem etkiler bildirmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda uzun dönem takip sınırlıdır. Ek olarak örneklem büyüklüğü çalışmamıza göre daha düşük sayıda katılımcıdan oluşmaktadır. Cole ve ark. (2022) çalışmasında takip sonunda %64,3 yanıt ve %42,9 remisyon oranı bildirilmiştir; ancak izlem süresi 4 hafta ile sınırlı kalmıştır. Bizim çalışmamızda benzer düzeyde toplam atım ve yoğunluk uygulanmış olmasına karşın, takip süremiz 12 haftaya kadar uzatılmış ve hem yanıt hem de

remisyon oranlarının sürdüğü gösterilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız, sadece akut etkinlik değil, etkinliğin dayanıklılığı açısından da literatüre katkı sunmaktadır.

Ayrıca coil tipi bakımından değerlendirildiğinde, çalışmamızda kullanılan açılı sekiz şekilli tipinde, aktif soğutmalı ve 100 mm çapında coil, hedeflenen derinlik ve odaklılık açısından nöromodülatif etkiyi optimize edici bir tercihtir. Literatürdeki çoğu çalışmada klasik F8 coil kullanılmıştır; bu durum özellikle kısa sürede yüksek yanıt alınan çalışmalar ile karşılaştırma yapılırken dikkate alınmalıdır.

Fitzgerald ve ark. (2020), toplam dört hafta süre içerisinde haftada 1-3 gün olmak üzere günde üç seans 600 atım/seans, toplam 12.600 atım içeren sadece çalışma esnasında sabit antidepresan rejimi içeren bir protokol uygulamıştır. Tedavinin sonunda %27,8 yanıt ve %8,3 remisyon oranları, dört haftalık takip sonunda %19,4 yanıt ve %8,3 remisyon oranı bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan bilateral protokol, Stöhrmann ve ark. (2023) ile Zhao ve ark. (2024) çalışmalarında uygulanan sağ ve/veya sol DLPFK'yı hedefleyen protokollere benzemektedir. Stöhrmann ve ark. (2023) tedavi sonu yanıt oranını %53 belirterek çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarda daha küçük örneklemin bulunması, daha az toplam atım sayısı, günde uygulanan seans sayısının az oluşunun etkili olduğunu düşünmekteyiz. Önceki bir çalışma, rTMS'ye yanıt vermeyenlerin %61'inin daha fazla tedavi ile yanıt verdiğini göstermiştir (30).

Zhao ve ark. (2024) ise bir grupta sol DLPFK'ya SNT protokolü, diğer grupta sağ DLPFK'ya 1800 atım cTBS uygulamış olup HAMD-24 ölçeği ile değerlendirme yapmışlardır. Akut yanıt olarak aiTBS grubu: %26,67 acTBS grubu: %50,91 oranlarını; 4 hafta takip sonunda aiTBS grubu: %54,54 acTBS grubu: %54,54 oranlarını bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımıza göre düşük olmasında; başta bizim çalışmamızda bilateral uygulama yapılmış olması etkili olmuş olabilir. Tedaviye dirençli olgularda günlük TMS dozunun artırılmasıyla antidepresan etkinliğin artırılabileceği bulgularımızla desteklenmektedir. Ayrıca depresyon başlangıç yaşı daha düşük olan hasta popülasyonu seçilmesi, bizim çalışmamızdan daha düşük sonuçları doğurmuş olabilir. Zira depresyonda erken başlangıç, daha fazla hastalık yükü ve daha dirençli seyirle ilişkilidir (35,113,375).

Yine çalışma tasarımı açısından bilateral aTBS (600 iTBS ve 600 cTBS) uygulayarak çalışmamıza benzeyen, 211 katılımcıdan oluşan, üç kollu, randomize kontrollü ve çok merkezli büyük ölçekli bir çalışma olan Chen ve ark. (2021) çalışmasında bilateral uygulama (sağ cTBS 600 atım ve sol iTBS 600 atım) gün 2-3 seans, toplam 24.000 atım, seanslar arası süre 15 dakika protokolü ile uygulama yapılmıştır. Yirmi seanslık tedavi sonunda %36,8-%44,1 yanıt ve %24,1-%26,9 remisyon oranı; 4 haftalık takip sonunda %36,7-%57,6 yanıt ve %27,3-%30 remisyon oranı bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranlar, Chen ve arkadaşlarının bildirdiği oranlardan oldukça yüksektir. Aradaki farkın birkaç olası nedeni vardır. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında uygulanan aTBS protokolü, günlük maksimum 3 oturum içeren ve seanslar arası yalnızca 15 dakikalık bir aralıkla, 24.000 atımla sınırlı kalan bir yoğunlukla yürütülmüştür. Bu durum, literatürde önerilen optimal inter-seans aralığının altında kalmakta ve nöral plastisiteyi tam olarak indükleyememiş olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda uygulanan hızlandırılmış protokoller arasında inter-seans aralıkları daha dikkatli planlanmış ve seans sayısı ile toplam atım sayısı bireyselleştirilmişti. Ayrıca Chen ve ark. çalışmasında kullanılan QIDS-C16 ölçeğinin kendi kendine derecelendirilen versiyonu, bizim çalışmamızda kullanılan klinisyenin değerlendirdiği MADRS ve HAM-D ölçeklerine kıyasla daha az duyarlılık içerebilir. Hasta seçimleri hususunda da Chen ve ark., bipolar depresif atak hastaları dahil edilmiş olup katılımcılarının yaklaşık yarısı daha önce EKT alan hastalardan oluşuyordu. Sonuç olarak, bizim çalışmamızda elde edilen yüksek yanıt ve remisyon oranları, Chen ve ark. tarafından yürütülen büyük ölçekli aTBS çalışmasının verilerinden belirgin şekilde üstündür. Bu durum, uygulanan protokol farklılıkları, hasta seçimi ve ölçek duyarlılıkları gibi faktörlerle açıklanabilir.

Geleneksel rTMS ile yapılan aTMS çalışmalarından Akpinar ve ark. (2022), Dai ve ark. (2025), Prato ve ark. (2025), Wang ve ark. (2024); 10-15 Hz yüksek frekanslı, 20.000-75.000 toplam atım sayısı içeren çalışmalarda tedavi sonu sırasıyla yanıt oranları çalışmamızın yanıt oranlarından belirgin düşük seviyededir. Bu sonucun olası birkaç sebebi olabilir. Öncelikle çalışmamızda güçlü niteliksel direnç değerlendirme yöntemi olan MEY kullanılmıştır. Dai ve ark. dirençli durumu belirtmemişlerdir. Prato ve ark. bipolar depresif ataktaki hastaları dahil etmişlerdir. Bu

dört çalışmada da unilateral uygulama ile toplam atım sayıları çalışmamızdaki toplam atım sayısından belirgin düşük seviyededir. Kullanılan coil açısından çalışmamızda daha derin seviyeleri hedefleyen açılı sekiz coil kullanılmıştır. Bu çalışmalardan Prato ve ark. ile Wang ve ark. tedavi sonundan sırasıyla 8-4 hafta takip etmişlerdir. Bu da çalışmamızdaki takip sürelerinden daha kısa sürelerdir. Prato ve ark. sekiz haftalık takip süresinin sonunda %61 remisyon oranı bulmuştur. Çalışmamızdaki aynı haftadaki %68 remisyon oranına kıyasla düşük remisyon oranı bulunmuştur. Wang ve ark. ise dört haftalık takip sonunda %48,74 yanıt oranı bulmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlara göre oldukça düşüktür. Bu sonuçlarda çalışmamızda bilateral uygulama ile daha yüksek atım sayılarını uygulama, daha nitelikli hasta seçim kriterleri etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde yer alan bazı çalışmalar (örneğin Mielacher ve ark., 2020) multimodal yaklaşımlar (psikoterapi + farmakoterapi + kognitif eğitim) içermektedir. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların mevcut farmakoterapilerine müdahale edilmeden sadece aTMS uygulanmıştır. Bu durum, elde edilen klinik iyileşmenin doğrudan aTMS'ye atfedilebilmesini güçlendiren önemli bir metodolojik üstünlüktür.

Sonuç olarak, çalışmamızın hem günlük seans sıklığı hem de toplam atım açısından Cole, Tang ve Zhao gibi yoğun aTMS protokollerine benzer düzeyde nörostimülasyon sunduğu; ancak randomize ayrılarak sham kontrollü olması, bilateral uygulama ile unilateral karşılaştırma yapması ve tedaviden sonraki 12 haftaya kadar sürdürülen izlem süresiyle literatürdeki birçok çalışmadan ayrıldığı görülmektedir. Bu bulgular, yüksek yoğunluklu aTMS protokollerinin sadece hızlı etki değil, aynı zamanda uzun vadeli klinik fayda sağlama potansiyelini de ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamız günlük atım ve seans sayısını artırarak daha iyi etkinlik elde edebileceğimiz hususunda literatüre katkı sunmaktadır (383)

5.4.3. Depresyon Şiddetindeki Yanıt ve Remisyon Oranlarının Literatürdeki Uzun Takip Çalışmaları ile Karşılaştırılması

Çalışmamız özellikle uzun dönem etkinliğe dair literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Örneğin, THREE-D çalışmasında (22,384) 10 Hz rTMS ile iTBS uygulamaları kıyaslanmış ve 12 haftalık remisyon oranı toplam örneklem üzerinden %18,4 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, BRIGhTMIND çalışmasında (385), bağlantısallık rehberli iTBS uygulamasında 12. hafta remisyon oranı %20,5 olarak rapor edilmiştir. Bir meta-analizde rTMS sonrası remisyon oranı %21,5 (CI: %19,7–31,2), yanıt oranı ise %37,5 (CI: %33,2–48,7) olarak bildirilmiştir (386). Ancak bu oranlar çoğunlukla klasik rTMS protokollerine dayalıdır ve izlem süreleri ile yanıt kriterleri farklılık göstermektedir. Janicak ve arkadaşlarının (387) 6 haftalık rTMS uygulaması sonrası izledikleri hastaların %50,5'inin 12. haftada remisyona ulaşmış olduğu bildirilse de bu oran yalnızca doğal izlem grubundaki 99 katılımcı üzerinden hesaplanmıştır. Tüm örneklem temel alınarak yapılan daha muhafazakâr hesaplama bu oranı %18,8'e düşürmektedir. Bu oranlar, bizim çalışmamızda elde edilen ve 12 haftalık izlemde remisyon durumunu koruyan katılımcı oranıyla karşılaştırıldığında, aTMS protokolünün klinik olarak daha sürdürülebilir bir etki sağladığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmalar önemli ölçüde farklı hasta popülasyonlarını içermektedir ve akut etkinlik önemli ölçüde farklıdır. Çalışmamızı rTMS ile karşılaştırmak için gerçek bir kafa kafaya karşılaştırmayı gerekli kılmaktadır.

Stanford grubu (26,28,94), yeni adıyla SNT ile tedavi edilen hastaların %37'sinin yanıt durumunu ve %33'ünün 12 hafta sonunda remisyonu sürdürdüğü bildirilmiştir. Buradaki farktaki temel sebep seçilen hasta popülasyonu ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Dahil etme kriterlerinde bipolar depresyon hastaları almayarak daha seçici davrandık. Ayrıca açılı sekiz coil kullanarak daha derine nüfuz eden bir coil ile beraber bilateral uygulama yapmamız farkı açıklayan diğer sebepler olabilir. Sham uygulama için; sham coil yerine 45° açılı uygulama yapmamız da faydalanım sağlamış olabilir. Gerçek uyarım etkilerini en aza indiren 45°'lik açıyla sham protokolünün oluşturulmasına rağmen, klinik iyileşmeyi sağlayabilecek kısmen aktif uyarım oluşturabileceğini savunan çalışmalar da vardır (206,207). Piyasada

plasebo etkisini kontrol altına almayı amaçlayan özel tasarım sham coiller mevcut olmakla birlikte, yüksek maliyetleri yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

Deep TMS ile yapılan bir başka çalışmada Tendler ve ark. (388), HAMD-21 ile yapılan değerlendirmede 202 hastada sol DLPFK'ya uygulanan 30 seans derin iTBS tedavisinde 12 hafta sonra %69 remisyon oranı belirtmiştir. Bu bulgular bizim takip sonuçlarımızla uyumlu olarak bulunmuştur. Bu paralel sonuçların, çalışmamızda daha derin bölgeleri hedefleyen açılı sekiz bobin kullanmamızla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde rTMS sonrası 12. haftada remisyonunu sürdüren hasta oranlarının genellikle %15–37,5 aralığında değiştiği göz önüne alındığında, bizim çalışmamızda ulaşılan oranlar bu aralığın üzerinde seyretmektedir. MDB için bir tedaviyi değerlendirirken yanıt ve remisyona ulaşma olasılığı önemli hususlardır. STAR*D çalışması, hastaların yalnızca üçte birinin birinci basamak antidepresanlarla remisyona ulaştığını (12,126) ve yanıt/remisyon şansının daha ileri antidepresan denemeleriyle önemli ölçüde azaldığını (12) göstermiştir. Aynen öyle de bizim çalışmamızın sonuçlarının yüksek olmasında dahil etme kriterlerimizde belirtmemiş olsak da katılımcıların daha önce EKT almamış olmaları, incelediğimiz kadarıyla Stanford grubu gibi yüksek oranlar bulan çalışmalardaki gibi bipolar depresif ataktaki hastaların dahil edilmemesi gibi tedavisi daha zor durumların olmaması etkili olmuş olabilir. Aralıklı uyarım seanslarından, hızlandırılmış uygulamadan, bilateral yüksek atım dozundan, daha derine nüfuz eden açılı sekiz coilden, daha yüksek sahte etkiden veya bunların bir kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, çalışmamızda kullanılan aTMS protokolü, yalnızca akut dönemde değil, izlem sürecinde de etkinliğini sürdürebilen, klinik olarak anlamlı düzelme sağlayan bir tedavi stratejisi olarak öne çıkmaktadır. Özellikle Geoly ve ark., THREE-D ve BRIGhTMIND gibi yüksek nitelikli çalışmalarla karşılaştırıldığında hem protokolün yoğunluğu hem de hedefe yönelikliği göz önünde bulundurularak, hızlandırılmış uygulamaların sürdürülebilir klinik fayda açısından ciddi bir alternatif sunduğu ileri sürülebilir. Bununla birlikte, farklı protokollerdeki doz, hedefleme stratejileri, yanıt kriterleri ve hasta profillerindeki heterojenlik, doğrudan karşılaştırmaları sınırlandırmakta ve daha homojen

örneklemlerle yapılacak başa baş karşılaştırmalı çalışmalara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

EKT'ye yanıt vermeme, rTMS'ye klinik yanıtın zayıf bir öngörücüsü olduğundan, evre V TRD hastaları dahil edilmedi (177).

Önceki çalışmalar daha fazla TMS seansından sonra daha fazla yanıt alındığını göstermiştir (30,31)

Ayarladığımız stimülasyon yoğunluğu sağ cTBS için %80, sol iTBS için %90 İME idi. Önceki çalışmalar, daha düşük yoğunluklu (İME'nin %80-%100'ü) rTMS'ye kıyasla daha yüksek (İME'nin %110'u) rTMS'nin daha iyi antidepresan etkilere neden olduğunu göstermiştir (389–391). Çoklu, aralıklı seansların depresif semptomlarda biriken doğrusal olmayan iyileşmeler ürettiği gösterilmiştir (392).

5.5. İntihar Düşüncesi için Elde Edilen Bulguların İncelenmesi

İntihar düşüncesi, TDD'nin en ciddi belirtisidir (41,393). Çalışmamız süresince intihar düşüncesinin seyri, MADRS 10. madde ve HAM-D 3. madde puanlarıyla ayrı ayrı izlenmiş ve hem bilateral hem de unilateral aTMS protokollerinin İD üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Her iki grup için de İD puanlarında tedavi süreci boyunca anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Özellikle ilk iki hafta içerisinde gözlenen hızlı düşüş dikkat çekicidir. Her iki ölçekte de remisyon oranları ilk haftadan itibaren gözle görülür şekilde artmış ve 2. haftada %50'nin üzerine çıkmıştır. Özellikle tedavi bitiminden sonraki 4. haftada MADRS 10. maddeye göre remisyon oranı %72'ye, HAM-D 3. maddeye göre ise %74'e ulaşmıştır. Bu erken ve güçlü remisyon oranları, aTMS'nin antisuisidal etkisinin hızlı bir şekilde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Her iki ölçek (MADRS ve HAM-D) üzerinden yapılan değerlendirmede, B grubunun genel olarak daha yüksek remisyon oranlarına ulaştığı gözlenmiştir. Özellikle 4. haftada bu fark belirginleşmiş olup, MADRS'te A grubunda %69,23 iken B grubunda %83,33; HAM-D'de ise A grubunda %76,92'ye karşılık B grubunda %91,67 oranında remisyon saptanmıştır. Bu bulgu, B grubu protokolünün intihar düşüncesi üzerinde daha hızlı bir iyileşme sağladığını düşündürmektedir. Grup-zaman

etkileşimi her iki ölçek için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (MADRS: $F=137,641$; $p<0,001$; $\eta^2=0,811$; HAM-D: $F=130,861$; $p<0,001$; $\eta^2=0,804$). Bu sonuç, intihar düşüncesinin zaman içindeki seyrinin uygulanan protokole bağlı olarak farklılık gösterdiğini ve tedavi yaklaşımının iyileşme hızında belirleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Nitekim B grubunda tedavinin 2. haftasından itibaren puanların neredeyse sıfırlandığı, A grubunda ise minimal düzeyde artış gösteren ancak klinik olarak önemsiz kabul edilebilecek düzeyde sabit bir seyir izlendiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, uzun vadeli sürdürülebilirlik açısından iki protokol arasında anlamlı bir farkın bulunmaması, B grubundaki hızlı iyileşmenin zamanla A grubuna benzer bir stabilizasyon sürecine girdiğini düşündürmektedir.

Bulgularımız, önceki çalışmalarda bildirilen TMS'nin antisuicidal etkileriyle uyum göstermektedir. Literatüre ek olarak tedavi bitimini takip eden uzun vadede dahi intihar düşüncesinde yüksek düzeyde remisyon oranlarının korunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle bilateral ve unilateral protokollerin her ikisinin de etkili olması, TMS'nin intihar düşüncesi olan hastalarda güvenli ve hızlı etkili bir seçenek olduğunu desteklemekle birlikte B grubunda daha erken ve tam gerileme dikkat çekicidir.

Cole ve ark. (2020) tarafından yürütülen ve yeni adıyla SNT protokolünü değerlendiren çalışmada da İD'de belirgin ve hızlı bir azalma raporlanmıştır. Çalışmada yer alan 21 katılımcının tedavi sonrası MADRS 10. madde ortalaması 2,38 ± 0,80'den 0,10 ± 0,44'e gerilemiş ve katılımcıların %95'i bu maddede tam remisyon (puan=0) sağlamıştır. Ayrıca, HAM-D 3. maddeye göre değerlendirildiğinde de tedavi sonrası ortalama puan 1,38 ± 0,67'den 0,05 ± 0,22'ye gerilemiş ve %95,24 remisyon elde edilmiştir. Bir aylık takip sonunda ile MADRS İD ve HAM-D İD açısından remisyon oranları sırasıyla %80 ve %90 olarak sonuçlanmıştır. Ek olarak Cole ve ark.; intihar düşüncesini Columbia İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (C-SSRS) ile de değerlendirmiş ve tedavi sonunda tüm katılımcılarda bu ölçekle değerlendirilen intihar düşüncesinin tamamen ortadan kalktığını (C-SSRS skoru: 0,00 ± 0,00) bildirmiştir. Cole ve arkadaşlarının SNT protokolü, daha küçük bir örneklemde ve daha agresif bir yaklaşımla çok daha yüksek oranda remisyon sağlamış görünse de çalışmamızda uygulanan bilateral ve unilateral aTMS protokolleri de özellikle tedaviden sonraki ilk

4 hafta içinde İD üzerinde klinik açıdan anlamlı ve hızlı bir düzelme göstermiştir. Her iki çalışmada da İD üzerinde erken dönemde sağlanan hızlı yanıt dikkat çekicidir. Her iki çalışmada da yüksek dozda ve sık aralıklarla uygulanan iTBS protokollerinin intihar düşüncelerini hızlı ve etkili biçimde ortadan kaldırdığı görülmektedir. Ancak Cole ve ark. çalışmasında neredeyse tüm katılımcılarda tam remisyon sağlanırken, bizim çalışmamızda yaklaşık %70 oranında kalan remisyon oranları, hasta örneklemi, protokol süresi, hedefleme farklılıkları, olası komorbiditeler ve başlangıç İD puanlarının çalışmamızda daha yüksek oluşu gibi çeşitli etkenlerle açıklanabilir. Bununla birlikte, Cole ve ark. çalışması açık etiketli tasarımı ve küçük örneklemi nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde hem çalışmamız hem de Cole ve ark. (2020) çalışması, aTBS protokollerinin İD üzerinde hızlı ve etkili bir iyileşme sağlayabileceğine dair önemli bulgular sunmaktadır. Çalışmamızın çift-kör ve randomize kontrollü yapısı, benzer etkinliği daha güçlü bir metodolojik temelde göstermektedir.

Zhao ve ark. (2023) çalışmasında intihar düşüncesi olan TDD hastaları hızlandırılmış 1800 atımlık iTBS ve 1800 atımlık cTBS protokolleri ile tedavi edilmiş olup her iki protokolde de intihar düşüncesinde anlamlı azalma sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada intihar düşüncesi Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği ile değerlendirilmiş ve cTBS uygulanan grupta intihar düşüncesinde tedavi sonu itibariyle %50 remisyon, iTBS grubunda ise %22,73 remisyon oranı bildirilmiştir. Dört haftalık takip süresinde cTBS grubunda %72,73; iTBS grubunda ise %31,82 oranında intihar düşüncesinde remisyon sağlandığı rapor edilmiştir. Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle sağ DLPFK'ye uygulanan hızlandırılmış cTBS protokolünün intihar düşüncesi üzerine daha güçlü etki sağladığı öne çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise her iki grup için de hem tedaviden sonraki 4. haftada bu çalışmaya benzer oranlar bulunmuştur. Gruplar ayrıca incelendiğinde A ve B gruplarında remisyon açısından hafta bazında istatistiksel anlamlılık olamasa bile; haftadan bağımsız olarak B grubunun A grubuna kıyasla remisyon açısından etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Bu bulgu çalışmamızdaki unilateral protokolün sağladığı hızlı etkiye işaret edebileceği gibi sağ DLPFK'ye sham uygulamanın psikolojik etkileri ya da sol iTBS'nin tek başına etkisini de yansıtabilir. Bu yönüyle bulgularımız Zhao ve arkadaşlarının bulgularına göre fark göstermektedir. Ancak

değerlendirme yöntemlerinin farklı oluşu sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını etkilemiş olabilir.

Baeken ve ark. (2017) tarafından yürütülen randomize, çift-kör, sham kontrollü çalışmada da aiTBS'nin (4 günde toplam 20 seans) TDD hastalarında İD, İntihar Düşüncesi Ölçeği (İDÖ) ile değerlendirilmiş ve İD üzerinde anlamlı azalma sağladığı raporlanmıştır. Çalışmada, başlangıçta klinik olarak anlamlı düzeyde (ortalama İDÖ: 13,66 ± 11,53) intihar düşüncesi saptanmış olup, tedavi sonunda bu değer 6,05 ± 9,69'a gerilemiştir. Özellikle yanıt veren grupta azalma daha belirgin olmuş (T4'te ortalama İDÖ: 2,67 ± 6,28). Baeken ve ark. çalışmasında, farmakoterapi tamamen kesilmiş homojen bir örneklem üzerinde tek taraflı sol DLPFK hedeflenmişken, bizim çalışmamızda mevcut farmakoterapiye müdahale edilmeden ve bilateral uyarım stratejisi ile tedavi uygulanmıştır. Bu farklılıklar, klinik iyileşmenin nörobiyolojik mekanizmalarında ve İD etki yollarında değişkenliğe sebep olabilir. Ayrıca çalışmamız; remisyon oranlarının belirtilmesi, seanslar arasındaki süre, yüksek sayıda toplam atım sayısı ve 12 haftalık takip süresi ile Baeken ve ark. çalışmasından ayrılmaktadır.

Li ve ark. (2024) çalışmasında, fcMRI kılavuzlu SNT protokolü ile tedavi edilen 32 MDB hastasının %56,25'inde tedavi bitiminde ve %75'inde dördüncü haftada İD remisyonu sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İD skorlarında tedavi sonrası erken dönemde anlamlı azalma gözlenmiş olup, takip süresinde de bu iyileşmenin sürdüğü görülmüştür. Tang ve ark. (2021) çalışmasında 15 MDB + İD hastasında fcMRI kılavuzlu SNT protokolü uygulayarak tedavi sonunda %53 ve 60 günlük takip sonunda %86 İD remisyonu bildirmiştir. Tedavi sonundaki remisyon oranımız ile uyumlu sonuçlar olup çalışmamızın 8. Haftasındaki bulgularımızdan yüksek sonuç belirtilmiştir. Bu fark başta hasta seçim kriterlerimizin daha katı oluşu, dirençli hastaların çalışmaya alınması ve örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Wilkening ve ark. (2022) çalışmasında, 81 MDB hastasında aiTBS'nin İD üzerine etkisi plasebo kontrollü, dörtlü kör, çapraz tasarımda değerlendirilmiş; ortalama intihar skorunda %34,61 azalma bildirilmiştir. Bu fark başta hasta seçim kriterlerimizin daha katı oluşu, dirençli hastaların çalışmaya alınması ve günlük ile toplam atım sayısı ile ilişkili olabilir. Genel olarak, üç çalışma da aTMS

protokollerinin İD üzerinde hızlı ve klinik olarak anlamlı iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir. Bizim bulgularımız, Li ve ark. (2024) ile benzer şekilde yüksek yanıt oranlarına ulaşmış, Tang ve ark. (2021)'den ise daha yüksek remisyon oranları bildirmiştir. Wilkening ve ark. (2022)'deki plasebo etkisinin belirgin olduğu crossover tasarımının aksine, bizim çift-kör, paralel gruplu tasarımımız aktif uygulamanın özgül etkisini daha net ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar, protokol parametreleri (hedefleme yöntemi, yoğunluk, toplam atım), örneklem özellikleri ve çalışma tasarımlarından kaynaklanıyor olabilir. Bulgularımız, aTMS'nin İD tedavisinde hızlı etki ve iyi tolere edilebilirlik profiline sahip güçlü bir seçenek olabileceğini desteklemektedir.

Desmyter ve ark. (2016), 4 gün boyunca günde 5 seans iTBS (1620 atım/seans, toplam 32.400 atım) protokolünü, BİDÖ ile değerlendirdikleri İD düzeylerinde anlamlı azalma ile ilişkilendirmiştir. Prato ve ark. (2025) çalışmasında, 10 Hz sol DLPFK aTMS protokolü (günde 4 seans × 5 gün, toplam 60.000 atım) ile İDÖ skorlarında 8 haftaya kadar anlamlı düşüş sağlanmıştır. Wang ve ark. (2024) çalışmasında, 15 Hz sol DLPFK aTMS protokolü (5 gün boyunca günde 5 seans, toplam 75.000 atım) ile hem depresyon şiddeti hem de C-SSRS ile ölçülen İD puanlarında tedavi sonrası ve 4 haftalık takipte anlamlı düşüşler bildirilmiştir. Yanıt oranı tedavi sonunda %57,98, 4. haftada %48,74 olarak bulunmuş; remisyon oranı belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise uygulanan günlük toplam atım sayısı Wang ve ark.'nın protokolünden daha fazla olup benzer şekilde tedavi süresinin başında belirgin İD azalması elde edilmiştir. Dört haftalık takipte ise çalışmamızda anlamlı derecede üstünlük söz konusudur. Bu durum, TBS uyarımın, bilateral hedefleme stratejisinin, toplam atım sayısının ne kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ek olarak rTMS'nin etkisinin güçlü etkilerinin ortaya çıkması için geçen sürenin 4-6 hafta kadar uzun olması nedeniyle TDD hastalarına uygulanan TMS çalışmalarında intihar düşünceleri genellikle dışlama kriteri olarak ele alınır. Bu yönüyle de çalışmamız hızlandırılmış yoğun TMS protokollerinin TDD hastalarında depresif belirtilerin yanı sıra intihar düşüncelerinin akut kriz yönetimi ve 12 haftalık takip süresiyle uzun vadeli klinik fayda sağlama potansiyeli açısından literatüre güçlü

veriler sunmaktadır. Çalışmamız bu yönüyle de günlük atım ve seans sayısını artırarak daha iyi etkinlik elde edebileceğimiz hususunda literatüre katkı sunmaktadır (383).

5.6. Uyku Ölçek Puanlarından Elde Edilen Bulguların İncelenmesi

Bilgilerimize göre, çalışmamız bilateral ve unilateral aTBS'nin uyku parametreleri üzerindeki etkilerine yönelik ilk çalışmadır. Çalışmamızda hem bilateral hem de unilateral aTBS uygulamalarının, TDD hastalarında uyku üzerine etkileri zamana bağlı olarak değerlendirildiğinde, her iki grupta da genel olarak belirgin iyileşmeler saptanmıştır. Başlangıçta PUKİ toplam puanı ve alt bileşenleri ve UŞİ puanlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Tedavi sonrası ve takip dönemlerinde elde edilen sonuçlar, aTMS'nin uyku parametreleri üzerinde güçlü ve kalıcı etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

PUKİ toplam puanı, her iki grupta da tedavi süresince anlamlı düzeyde azalmış (A grubu: $F=13,879$; $p<0,001$; $\eta^2=0,589$; B grubu: $F=20,742$; $p<0,001$; $\eta^2=0,682$) ve bu iyileşme tedaviden sonraki 12. haftaya kadar korunmuştur. Etki büyüklüğünün yüksek olması ($\eta^2=0,717$), tedavinin klinik olarak anlamlı düzeyde yarar sağladığını göstermektedir.

Uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu parametreleri her iki grupta da tedavi süresince anlamlı şekilde düzelmiş, yüksek düzeyde etki büyüklükleri ($\eta^2=0,600–0,766$) elde edilmiştir. Bu bulgu, aTBS'nin yalnızca depresyon semptomlarını değil, aynı zamanda uyku ile ilişkili bilişsel ve davranışsal sorunları da olumlu yönde etkileyebildiğini düşündürmektedir.

B grubu, bazı alt bileşenlerde A grubuna kıyasla ek avantajlar göstermiştir. Uyku süresi ($F=4,567$; $p<0,010$; $\eta^2=0,321$), uyku verimliliği ($F=7,352$; $p<0,001$; $\eta^2=0,432$) ve uyku ilacı kullanımı ($F=4,733$; $p<0,008$; $\eta^2=0,329$) parametrelerinde yalnızca B grubunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu farklılık, unilateral protokolün özellikle uyku süresi ve verimliliği üzerinde ek fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

PUKİ remisyon oranları incelendiğinde, A grubunda 4., 10. ve 14. haftalarda oran %53,85'te sabit kalırken, B grubunda 4. haftada %50 olan remisyon oranı 10. ve

14. haftalarda %62,5'e yükselmiştir. Bu durum, her iki protokolün uyku kalitesinde benzer düzeyde remisyon sağladığını, ancak B grubunda tedavi sonrası dönemde remisyon oranlarının bir miktar daha artış eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Bulgular, her iki grupta da PUKİ toplam puanı ile uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu bileşenlerinde belirgin ve kalıcı iyileşmeler olduğunu; ayrıca B grubunda uyku süresi, uyku verimliliği ve uyku ilacı kullanımında ek anlamlı düzelmeler sağlandığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, uyku alanında yapılmış farklı TMS çalışmalarının bulguları ile karşılaştırıldığında önemli benzerlikler ve farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda UŞİ puanları ise hem bilateral hem de unilateral hızlandırılmış TMS uygulamalarında, tedavi başlangıcından itibaren anlamlı bir düşüş göstermiştir. Grup içi analizlerde her iki grupta da belirgin iyileşme elde edilmiş (A grubu: $F=8,722$; $p<0,001$; $\eta^2=0,618$; B grubu: $F=14,675$; $p<0,001$; $\eta^2=0,731$) ve bu iyileşme tedavi bitiminden sonraki 12. haftaya kadar korunmuştur. Grup-zaman etkileşimi orta düzeyde etki büyüklüğü ($\eta^2=0,579$) ile anlamlı bulunmuş, ancak gruplar arası doğrudan farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

UŞİ remisyon oranları incelendiğinde, A grubunda en yüksek remisyon oranı %76,92 ile 4. haftada, B grubunda ise %75 ile 2. haftada gözlenmiştir. Takip döneminde her iki grupta da remisyon oranları %57–%67 aralığında seyretmiş ve genel olarak benzer düzeyde kalmıştır. Bu bulgu, aTBS'nin uykuya ilişkin semptomlarda kısa sürede belirgin düzelme sağladığını, ancak uzun vadede remisyon oranlarında dalgalanmalar olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak bakıldığında, çalışmamızın bulguları, aTBS'nin depresyon tedavisinde yalnızca duygu durum semptomlarını değil, aynı zamanda uyku bozukluklarının birden fazla bileşenini iyileştirebileceğini desteklemektedir. Bu durum, literatürde depresyon ve uyku arasındaki çift yönlü ilişkiye dair bulgularla uyumludur. Uyku kalitesindeki iyileşmenin, depresif belirtilerdeki azalmaya paralel olarak ilerlediği, hatta bazı alt bileşenlerde tedaviye özgü protokol farklılıklarının ortaya çıkabildiği görülmektedir.

Literatürdeki TMS çalışmalarında kullanılan protokoller önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Büyük ölçekli bir randomize kontrollü çalışmada Rosenquist ve ark. (2013), tedavi süresince ilaç kullanmayan 301 MDB hastasında 6 hafta boyunca sol DLPFK'ye 10 Hz rTMS uygulamış; uyku, HAM-D ve depresif belirti envanteri-öz bildirim ölçeklerindeki uyku maddeler ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 155 aktif ve 146 sham grupları arasında genel uyku puanları açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak depresyona yanıt veren hastalarda uyku faktörlerinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Buna karşılık, kısa sürede yoğun seanslar içeren aTMS protokolleri veya ek tedavi bileşenleri kullanan çalışmalar, uyku parametrelerinde daha belirgin iyileşmeler bildirmiştir. Örneğin, Uygur ve ark. (2024) TDD hastalarında 10 gün boyunca günde 5 seans 1800 atımlık iTBS uygulamış ve hem PUKİ hem de UŞİ skorlarında geniş etki büyüklükleri ile anlamlı iyileşme göstermiştir. Pu ve ark. (2023) 10 Hz. rTMS'yi agomelatin ile kombine ederek PUKİ skorları yanında PSG parametrelerinde (toplam uyku süresi, uyku verimliliği) anlamlı gelişmeler elde etmiştir. Duan ve ark. (2023) ise post-stroke MDB hastalarında 10 Hz. toplam 28.000 atım rTMS'yi farkındalık temelli müdahaleler ile birleştirmiş, PUKİ skorlarında zaman-grup etkileşimi lehine anlamlı iyileşmeler bildirmiştir. Çalışmamızda kullanılan protokoller, bu literatür örneklerinden farklı olarak, bilateral ve unilateral TBS yaklaşımını doğrudan karşılaştırmakta ve hem kısa vadeli (tedavi sonu) hem de uzun vadeli (14. hafta) izlem verilerini içermektedir. Bulgularımız, özellikle B grubunda uyku süresi, verimlilik ve uyku ilacı kullanımında ek faydalar olduğunu; remisyon oranlarında ise tedavi sonrası dönemde artış eğilimi olduğunu göstermiştir.

Literatürde uyku değerlendirmesi için hem öznel hem de objektif yöntemler kullanılmıştır. PUKİ ve UŞİ gibi öznel ölçekler kullanan çalışmalarda (Uygur 2024, Pu 2023, Duan 2023) belirgin iyileşmeler bildirilmiştir. Buna karşın, aktigrafi veya PSG kullanan bazı çalışmalarda (Kaur 2019, Antczak 2017) objektif uyku ölçütlerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Ancak Saeki ve ark. (2013) PSG analizlerinde, sol DLPFK'ye 20 hz. 10.000 atımlık rTMS sonrasında frontal yavaş dalga aktivitesinde lokal artış göstererek, uyku mikro-mimarisi düzeyinde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Pu ve ark. (2023) de PSG verilerinde uyku sürekliliği ve verimliliğinde anlamlı artışlar bildirmiştir. Çalışmamızda öznel bir ölçek olan PUKİ kullanılmış ve

toplam skor ile birden fazla bileşende yüksek düzeyde etki büyüklükleri elde edilmiştir (η^2=0,717). B grubunda gözlenen uyku süresi ve verimliliğindeki düzelmelerin, literatürde PSG ile gösterilmiş objektif artışlarla paralel olduğu söylenebilir.

Literatürde TMS'nin uyku üzerine uzun dönemli etkilerini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Rosenquist ve ark. (2013) 6 haftaya kadar değerlendirme yapmış ve uyku açısından aktif–sham farkı bulunmamıştır. Pu ve ark. (2023) tedaviden sonraki dört haftaya kadar etkilerin sürdüğünü, Duan ve ark. (2023) ise sekiz haftalık takipte PUKİ iyileşmesinin devam ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda ise tedavi bitiminden 12 haftaya kadar izlem yapılmış ve hem PUKİ toplam puanı hem de remisyon oranlarının bu süre boyunca korunduğu gösterilmiştir. Özellikle B grubunda remisyon oranlarının tedavi sonrası dönemde artması, uygulanan protokolün uyku kalitesinde kümülatif ve kalıcı etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Genel olarak, çalışmamızın bulguları literatürdeki "TMS'nin uykuya etkisi protokole ve değerlendirme yöntemine bağlıdır" görüşünü desteklemektedir. Geleneksel protokollerde uyku etkisi sınırlı veya depresyon düzelmesine aracılı olarak görülürken, aTMS ve aTBS gibi yüksek yoğunluklu yaklaşımlar hem öznel uyku kalitesi hem de bazı objektif uyku parametrelerinde belirgin iyileşmeler sağlayabilmektedir. Bulgularımız, özellikle uyku süresi, uyku verimliliği ve uyku ilacı kullanımı gibi alt bileşenlerde elde edilen ek kazanımlar ve remisyon oranlarının korunması ile aTMS'nin uyku bozukluğu tedavisinde potansiyel bir müdahale olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, aTBS'nin sadece iki hafta içinde uykusuzluk şiddetini hafifletebileceğini ve uyku kalitesini artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca uykudaki düzelmenin depresif semptomların hafifletilmesine ve İD'nin çözülmesinin hızlandırılmasına da yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

5.6. Bilişsel İşlev Puanlarından Elde Edilen Bulguların İncelenmesi

Çalışmamızda MoCA ve alt bileşenleri kullanılarak, bilateral ve unilateral aTMS protokollerinin TDD hastalarında bilişsel işlevler üzerine etkileri incelenmiştir.

Genel MoCA puanı incelendiğinde, her iki grupta da tedavi süreci boyunca anlamlı iyileşme gözlenmiştir (A grubu: F=10,231; p=0,001; η^2=0,506; B grubu:

F=8,594; *p*=0,001; η^2=0,462). Grup-zaman etkileşimi oldukça yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur (*F*=998,106; *p*=0,001; η^2=0,969). Bu bulgu, uygulanan protokollerin genel bilişsel performansta güçlü ve sürdürülebilir bir artış sağladığını göstermektedir.

Alt bileşenler bazında bulgular incelendiğinde; görsel-mekânsal/yürücütü işlevler, adlandırma, sözel akıcılık ve cümle tekrarındaki değişim bilateral grupta unilateral gruba göre anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Dikkat, gecikmeli hatırlama her iki grupta da anlamlı gelişim gösterirken; soyut düşünme ve yönelim gibi alanlarda ise etkilerin sınırlı kaldığını göstermektedir Etki büyüklüklerinin yüksek olması, değişimlerin klinik olarak da anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, Chen ve ark. (2022)(394)'nin stres ilişkili depresyon hastalarında sol DLPFK üzerine 10 Hz toplam 8.000 atımlık rTMS uygulaması sonrası elde ettiği sonuçlarla kısmen örtüşmektedir. Chen ve ark., 10 seanslık tedavi sonunda MoCA toplam puanlarında anlamlı artış saptamış; özellikle gecikmeli hatırlama ve yer-zaman oryantasyonu alt boyutlarında iyileşme bildirmiştir. Ayrıca yürütücü işlevler ve dikkat bileşenleri Stroop ve WCST testlerinde gelişim göstermiştir. Tezimizde ise bilişsel kazanımlar yalnızca bellek ve oryantasyonla sınırlı kalmamış, yürütücü işlevler, dikkat ve sözel akıcılık gibi daha geniş bir yelpazede anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu fark, çalışmamızda uygulanan yüksek yoğunluklu ve çok seanslı aTBS protokolünün kümülatif etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Yuan ve ark. (2021) ise amnestik hafif bilişsel bozukluk hastalarında sol DLPFK'ye 4 hafta boyunca 10 Hz 8.000 atım rTMS uygulamış ve tedavi bitiminde ve 1 ay sonra MoCA toplam puanında anlamlı artış bildirmiştir. Özellikle sağ inferior frontal girus, precuneus, angular girus ve supramarginal girusta Düşük frekanslı dalgalanma genliği (ALFF) değerlerindeki artış, bilişsel iyileşmenin nörogörüntüleme karşılığı olarak yorumlanmıştır. Düşük frekanslı dalgalanma genliği (ALFF), istirahat durumundaki fcMRI verilerinde belirli bir frekans aralığında (0.01–0.1 Hz) gözlenen spontan kan oksijen düzeyine bağlı sinyal dalgalanmalarının genlik ölçüsüdür ve Yüksek ALFF, artan beyin aktivitesini ifade eder. Çalışmamızda da özellikle görsel-mekânsal/yürütücü işlevler ve dikkat bileşenlerinde iyileşme olması, bu bölgelerin

işlevsel ağlarının (default mode network ve fronto-parietal network) benzer şekilde modüle edilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Concerto ve ark. (2015), TDD hastalarında sol DLPFK'ya 10 Hz. 60.000 atımlık rTMS tedavisi sonrasında depresif semptomlarda belirgin ve 6 aya kadar süren bir azalma sağladığını; stroop testinde ise tedavi sonunda bir iyileşme elde edildiğini fakat üç ve altı aylık takiplerde bu bilişsel iyileşmenin sürdürülmediğini bildirmiştir. Çalışmamızdaki orta-ağır şiddetteki TDD hastalarındaki bilişsel iyileşme halinin 12 hafta gibi bir takip süresinde de devam ediyor olması TBS ve günde beş seanslık yoğun progma ile bilateral uygulamaya bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak 5 cm kuralı gibi bir yöntem yerine F3 Beam yöntemiyle yaptığımız hedeflemeyi de bir kenara bırakamayız. Önceki araştırmalar, spesifik DLPFK bölgelerinin nöro-navigasyonlu hedeflenmesinin, 5 cm kuralı kullanılarak yapılan geleneksel lokalizasyona kıyasla rTMS'de daha fazla antidepresan etkinliği sağladığını göstermiştir (395). Bu yönüyle çalışmamız literatüre katkıda bulunmaktadır.

Yildiz ve ark. (2023), TDD hastalarında 20 seans 10 Hz frekanslı toplam 20.000 atımlık rTMS sonrası yürütücü işlevler, dikkat ve çalışma belleğinde anlamlı iyileşmeler saptamış, ancak sözel bellek süreçlerinde belirgin bir değişim olmadığını raporlamıştır. Ayrıca erken dönemde bilişsel işlevlerde iyileşme sağlanabileceği bulgusu çalışmamızdaki sonuçlarla örtüşmektedir. Ancak çalışmamız 12 haftalık takip süresi ile önemli bir fark ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ise hem dikkat-yürütücü işlev hem de sözel bellek alanlarında anlamlı artış olması, uygulanan aTBS ve bilateral hedefleme özellikleriyle ilişkili olabilir.

Dai ve ark. (2025), 10 gün boyunca günde iki seans 10 Hz toplam 60.000 atım rTMS uyguladıkları çalışmada, hem yüz özellikleri ile lokalizasyon hem de nöronavigasyon yöntemi kullanan gruplarda MoCA puanlarında anlamlı artış bildirmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda gözlenen genel bilişsel iyileşmeyi destekler niteliktedir. Wang ve ark. (2024) ise hızlandırılmış protokol ile sol DLPFK'ya 15 Hz rTMS'yi günde beş seans ve beş gün boyunca 75.000 atım uygulamış, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile yürütücü işlevde belirgin ilerleme kaydetmiştir. Bu yönüyle çalışmamızdaki yüksek yoğunluklu protokol ile elde edilen dikkat ve yürütücü işlev iyileşmeleriyle örtüşmektedir.

Bilişsel alanlara özgü farklılıklar açısından Holczer ve ark. (2021), 10 gün boyunca bilateral DLPFK'ya TBS (sağ cTBS 600 atım + sol iTBS 600 atım) uygulamış, depresyon semptomlarında anlamlı azalma gözlemesine rağmen n-geri çalışma belleği testi ve dikkat ağı testi performanslarında belirgin değişiklik bulmamıştır. Bu durum, görece düşük toplam atım sayısı ve daha kısa uygulama süresinin bilişsel kazanımların sınırlı kalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Cheng ve ark. (2016) ise dört farklı TBS protokolünü karşılaştırdığı çalışmada, yalnızca sol prefrontal iTBS uygulanan grupta dikkat, çalışma belleği ve görsel işleme gibi bilişsel işlevleri değerlendiren WKET (396) performansında anlamlı artış bildirmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda her iki protokolle elde edilen bilişsel iyileşmenin, uygulanan uyarımın sinirsel ağlarda etkinliği artırıcı etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Rostami ve ark. (2022)'nin unipolar ve bipolar depresyon hastalarında retrospektif olarak değerlendirdiği bilateral rTMS (sol DLPFK'ya 10 Hz 75.000 atım, sağ DLPFK'ya 1 Hz 30.000 atım; toplam 20 seans) çalışması; çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlevlerde anlamlı gelişmeler bildirilmiştir. Özellikle depresif semptomlara yanıt veren hastalarda bilişsel iyileşmenin daha güçlü olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızdaki bilateral grup sonuçları, Rostami ve ark.'nın rapor ettiği "çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde belirgin düzelme" bulgularıyla paralellik göstermekte, ancak uyguladığımız iki haftalık tedavi süresi ile iyileşmenin daha kısa sürede ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Pan ve ark. (2023)(397), 60-75 yaş arasındaki geç başlangıçlı depresyon hastalarında sol DLPFK'ya 10 Hz 16.000 atımlık rTMS (4 hafta, 20 seans) uygulamasının Nöropsikolojik Durum Değerlendirmesi için Tekrarlanabilir Batarya ile değerlendirilen anlık bellek ve dikkat alanlarında anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir. Çalışmamızda da dikkat ve gecikmeli hatırlama alanlarında anlamlı gelişmeler gözlenmiştir. Ancak Pan ve ark.'nın popülasyonu yaşlı bireylerden oluştuğu için, iyileşme profili daha çok dikkat ve bellek üzerinde yoğunlaşmıştır; bizim örneklemimizde ise yaş aralığının geniş olması, bilateral ve hızlandırılmış protokolün uygulanması, iyileşme alanlarının daha geniş olmasına katkı sağlamış olabilir.

Kedzior ve ark. (2012), TDD hastalarında sol DLPFK'ya 10 Hz 40.000 atım rTMS protokolünde, kavram değiştirme becerisi ve genel bilişsel işlev testi değerlendirildi. Her iki değerlendirmede anlamlı biçimde düzelme olduğunu ortaya koymuştur. Kedzior'un çalışmasında elde edilen bellek ve dikkat alanındaki anlamlı kazanımlar, bizim bilateral ve unilateral hızlandırılmış protokollerimizde de gözlenmiştir.

Tong ve ark. (2021)(398), MDB hastalarında sol DLPFK'ya 10 Hz toplam 2.000 atım 20 seans rTMS uygulayarak WKET testi ile yürütücü işlevlerde sham grubuna kıyasla yürütücü işlevde anlamlı şekilde düzelme bildirmiştir. Çalışmalarında, ancak BDNF düzeyleriyle ilişki bulunmamıştır. Bizim unilateral grubumuzda dikkat ve bazı yönetici işlev bileşenlerinde iyileşme gözlenmiş olmakla birlikte, bilateral protokole kıyasla daha sınırlı alanlarda anlamlı farklılık elde edilmiştir. Bu durum, bilateral uyarımın (özellikle sağ DLPFK üzerine cTBS eklenmesi) yürütücü işlev ağları üzerindeki fasilitatif etkisi ile açıklanabilir.

Nadeau ve ark. (2014) ise 5 Hz toplam 2.000 atım rTMS ile sağ DLPFK hedeflemesinin, dil, görsel-mekânsal işlevler ve sözel epizodik bellek alanlarında sol taraf uyarımına kıyasla belirgin üstünlük sağladığını, bu etkinin depresyon iyileşmesinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda sağ DLPFK'ya cTBS uyarım, sol tarafa ise iTBS uygulanmış, böylece interhemisferik denge hedeflenmiştir. Nadeau'nun sağ hemisfer odaklı tedavi bulgularına kıyasla, bizde sağ hemisferdeki inhibisyonun da bilişsel yarar sağladığı görülmektedir. Bu durum, tedavi protokolünün hedeflediği patofizyolojik mekanizmalara, bipolar hastaların tedaviye alınmasına, hedefleme yöntemine, atım sayısına, hızlandırılmış ve yoğunlaştırılmış tedavi ile depresyon alt tiplerine bağlı olabilir.

F8 coilden farklı olarak H1 coil kullanan iki çalışma incelendiğinde; Bahun ve ark. (2022), iki farklı hızlandırılmış 18 Hz dTMS protokolünü (2 ve 3 hafta, günde 2 seans) karşılaştırmış ve tedavi süresinden bağımsız olarak bellek, yürütücü işlev, görsel-mekânsal beceriler ve psikomotor hızda anlamlı iyileşme bildirmiştir. Çalışmamızdaki bulgularla uyumluluk göstermektedir. Naim-Feil ve ark. (2016), 20 Hz dTMS uygulamasının hem akut hem de 4 haftalık uzun vadeli kullanımında sürdürülen dikkat performansını (SART testi) anlamlı biçimde iyileştirdiğini

bildirmiştir. Çalışmamızda da dikkat ve yürütücü işlev alanlarındaki iyileşmelerin depresyon skorlarındaki azalmadan bağımsız olarak ortaya çıkması, Naim-Feil ve arkadaşlarının vurguladığı gibi, TMS'nin doğrudan prefrontal kortikal ağlar üzerinden kognitif modülasyon sağlayabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak bizim protokolümüz, Naim-Feil çalışmasından farklı olarak hızlandırılmış, günde birden fazla seans içeren ve bilateral hedeflemeyi içeren bir yapıdadır; bu da kognitif iyileşmenin daha kısa sürede elde edilmesini sağlamış olabilir.

Çalışmamız, aTMS'nin geleneksel tek seans/gün protokollerine kıyasla bilişsel işlevlerde daha belirgin ve çok boyutlu iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Özellikle bilateral protokolde sağ DLPFK'ya uygulanan cTBS'nin, sol DLPFK aktivasyonunu güçlendirerek dikkat ve yürütücü işlevlerde ek fayda sağlaması muhtemeldir. Literatürdeki çalışmalar genellikle tek seans/gün ve sınırlı seans sayısıyla yürütülürken, bizim günde 5 seans ve toplam 50 seanslık yaklaşımımız ile MoCA testi üzerinden geniş bilişsel alanların değerlendirilmesi, elde edilen iyileşmenin kapsamını artırmıştır. Tüm alt parametrelerde düzelme olmaması, etkinin yalnızca plasebo ile açıklanamayacağını; iyileşmenin, özellikle TDD hastalarında bile, farklı etiyolojilerde gözlenen bilişsel bozuklukların rTMS ile hedeflenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, rTMS'nin farklı parametre ve uygulama biçimlerinde bilişsel işlevleri iyileştirme potansiyelini desteklemekte, özellikle hızlandırılmış bilateral protokollerin çoklu bilişsel alanlarda 12 haftalık takip süresi ile ortaya koyduğumuz bulgularla daha güçlü etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

5.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamızın birçok metodolojik ve klinik açıdan öne çıkan güçlü yönü bulunmaktadır. Öncelikle, çift kör, randomize, sham kontrollü, paralel tasarımlı ve prospektif olması, elde edilen bulguların iç geçerliliğini artırmakta ve gözlemci önyargısını minimize etmektedir. İkinci olarak, çalışmada tanısal belirlemede geçerliliği kanıtlanmış, eşik değerleri önceden tanımlanmış standart klinik ölçeklerle çoklu değerlendirme yapılması, katılımcılardan elde edilen semptomatik verilerin kapsamlı şekilde analiz edilmesine olanak vermiştir. Ayrıca bu ölçeklerin eş zamanlı olarak depresyon, intihar düşünceleri, anksiyete, uyku ve bilişsel fonksiyonlar,

işlevsellik ve yan etki profili birlikte değerlendirmesi ile çalışmamız literatürde ilk niteliği taşımaktadır. Çalışmamız TDD tedavisinde unilateral ve bilateral aTBS'yi karşılaştıran ilk çalışmalardandır.

Klinik değerlendirmelerin TMS uygulayıcısından farklı bir hekim tarafından yapılmış olması, ölçüm önyargısını azaltan önemli bir tasarım özelliğidir. Ayrıca, tedavi süresince hastaların mevcut farmakoterapilerine müdahale edilmemiş olması, gözlenen klinik değişikliklerin TMS protokolüne atfedilmesini kolaylaştıran bir başka güçlü yön olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca sosyodemografik verilerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaması çalışmanın gücü açısından önemli bir faktör olmuştur.

Bir diğer önemli üstünlük, günde birden fazla seans içeren aTBS protokollerinin hem akut dönemde hem de uzun dönemde takip edilmesidir. Literatürdeki pek çok aTMS çalışmasında akut etki değerlendirilmiş, ancak tedavi dayanıklılığına dair veriler sınırlı kalmıştır. Bu çalışmada ise, 14 haftaya uzanan izlemle birlikte hem hızlı klinik yanıt hem de etkinliğin sürdürülebilirliği ortaya konmuştur. Özellikle 2. haftada ulaşılan yüksek yanıt ve remisyon oranlarının, 14. haftada da anlamlı düzeyde korunması, tedavinin nüks önleyici potansiyeline dair önemli ipuçları sunmaktadır.

Ayrıca çalışmada kullanılan açılı F8 tipi, aktif sıvı soğutmalı coil**,** hedef bölgelere daha odaklı uyarı sağlayarak istenmeyen yayılımı azaltan teknik bir avantaj sunmaktadır. Katılımcılarda MEY ile direnç düzeyinin belirlenmiş olması, örneklemin heterojenliğini değerlendirme açısından önemli bir detaydır ve bu açıdan da çalışmayı özgün kılmaktadır.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem büyüklüğü literatürdeki bazı çok merkezli çalışmalarla kıyaslandığında sınırlı kalmaktadır. Bu durum, alt gruplar arasında (örneğin bilateral vs unilateral protokol) farklılıkların genellenebilirliğini azaltabilir. Ayrıca, MDB'nin heterojenliği nedeniyle, katılımcılar arasında tedavi yanıtının değişkenlik göstermiş olabilir. Bu heterojenite, tedaviye verilen yanıtların bireyler arasında belirgin farklılıklar göstermesine yol açabilmektedir. Mevcut literatürde, TDD tedavisinde hangi uyarım

protokolünün en yüksek etkinliği sağladığına ilişkin net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Her ne kadar günlük uygulanan tedavi protokolleri hem klinik pratiğin hem de araştırma çalışmalarının önemli bir kısmında standart yaklaşım olarak tercih edilse de bu yöntemin alternatif protokollere üstünlüğünü açık biçimde ortaya koyan bulgular henüz kesinlik kazanmamıştır.

PSG, aktigrafi, EEG ve fcMRI gibi yöntemler ile biyobelirteç düzeyinde nesnel doğrulayıcı veriler sunulamamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Bununla birlikte, MDB alanındaki klinik çalışmalarla uyumlu olarak depresif semptomlardaki iyileşme klinik ölçeklerle değerlendirilmiştir. MDB remisyonunu doğrulayacak henüz geçerliliği kanıtlanmış bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır. DLPFK hedeflemesinde ise katılımcıların bireysel beyin fcMRI verileriyle nöronavigasyon teknolojisi kullanılmamış, bunun yerine F3-F4 Beam yöntemi tercih edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut literatürde fcMRI ile gerçekleştirilen hedeflemenin, F3-F4 Beam yöntemine klinik etkinlik açısından belirgin bir üstünlük sağladığını ortaya koyan tutarlı kanıtlar bulunmamaktadır.

Katılımcıların %66'sının eş psikiyatrik tanıları vardı. Bu da tedavinin etkinliğini etkilemiş olabilir. Özellikle eş zamanlı anksiyetenin rTMS etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (399–401). Çalışmamızda eş psikiyatrik tanıları olan katılımcıların sayısı gruplarımız arasında önemli ölçüde farklı değildi.

Çalışmamızın uyku hususta ki kısıtlılıklarından biri, uyku değerlendirmesinde öznel ölçümlerin kullanılmış olmasıdır. Depresyon hastalarında aTBS'ye bağlı uyku kalitesi değişimlerini nesnel olarak ortaya koyabilmek için PSG gibi metotların kullanımı gereklidir. Bu durum, gelecekteki araştırmalar için önemli bir inceleme alanı olarak değerlendirilebilir.

Biliş hususunda ise; katılımcıların MoCA maddelerine aşinalık geliştirmiş olmaları olasıdır (402). Örneğin, kısa süreli bellek maddelerinde yer alan beş kelimenin hatırlanması, tekrar değerlendirmelerde daha iyi performans göstermelerine yol açmış olabilir. Bu tür öğrenme etkilerini azaltmak amacıyla tekrarlayan testler arasına 4-6 haftalık aralıklar koymuş olsak da MoCA puanlarının tekrarlayan

uygulamalar sonucunda artış gösterebilmesi, bilişsel işlevlerdeki iyileşmenin olduğundan fazla ya da kötüleşmenin olduğundan az tahmin edilmesine neden olabilir.

Son olarak, her ne kadar farmakoterapiler sabit tutulmuş olsa da ilaç kullanımına bağlı bireysel farmakodinamik farklılıkların etkisi tamamen kontrol edilememiştir. Bu durum, özellikle remisyon süresi ve yanıt düzeyindeki bireysel değişkenliği açıklamada sınırlayıcı olabilir.

Bulgularımız gelecekteki klinik çalışmaları bilgilendirecek ve TDD tanılı bireyler için kişiselleştirilmiş tedavi seçimine yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu randomize, çift kör, sham kontrollü çalışmada, TDD hastalarında aTMS protokollerinin etkinlik, güvenilirlik ve tolere edilebilirliği değerlendirilmiştir. Toplam 50 hasta, bilateral ve unilateral protokollere randomize edilmiş; her iki protokol de 10 iş günü boyunca günde beş seans uygulanmış ve hastalar 12 haftalık takip sürecine alınmıştır.

MADRS ve HAM-D puanlarında her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı azalma saptanmış, grup-zaman etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). HAM-D sonuçları da benzer şekilde unilateral grupta 14. haftada bilateral gruba kıyasla daha düşük puanlara ulaştığını göstermiştir. Etki büyüklükleri her iki grup için çok yüksek düzeyde olup ($\eta^2>0,89$), B grubunda klinik iyileşme daha belirgin bulunmuştur.

MADRS ve HAM-D intihar maddelerinde her iki protokol de anlamlı iyileşme sağlamış, ancak unilateral grupta daha hızlı ve derin bir düzelme eğilimi gözlenmiştir. Grup-zaman etkileşimleri bu farklılığı desteklemiştir ($p<0,001$).

HAM-A puanları her iki protokolde de anlamlı olarak azalmış ($p<0,001$) ve yüksek etki büyüklükleri elde edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir üstünlük bulunmamakla birlikte, unilateral grubun tedavi sonu puanları daha düşük seyretmiştir.

PUKİ ve UŞİ puanlarında her iki protokolde de anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Uyku latansı, uyku süresi ve genel uyku kalitesinde belirgin düzelmeler gözlenmiş; PUKİ remisyon oranı bilateral grupta %53, unilateral grupta %62 olarak saptanmıştır. UŞİ remisyon oranı bilateral grupta %57, unilateral grupta %58 olarak saptanmıştır.

MoCA ve alt testlerde her iki protokolde de anlamlı gelişmeler görülmüş; özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve bellek alanlarında iyileşmeler kaydedilmiştir. Değişim oranları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

KİDÖ puanları ve diğer işlevsellik göstergeleri her iki protokolde de tedavi sonrası anlamlı olarak iyileşmiştir ($p<0,001$). Bilateral grupta yaklaşık %54, unilateral

grupta ise %62 oranında remisyon kaydedilmiş; unilateral grubun takip süresince işlevsellik kazanımlarını daha yüksek oranda koruduğu belirlenmiştir. Remisyon kriterlerini karşılayan hastalarda işlevsellik artışı daha belirgin olmuştur.

Her iki protokol de iyi tolere edilmiş, epileptik nöbet gibi ciddi yan etki saptanmadı. Yan etkiler genellikle hafif-orta şiddette olup en sık halsizlik, baş ağrısı ve uygulama bölgesinde rahatsızlık hissi gözlenmiştir. Çalışmadan ayrılma oranı düşük bulunmuştur.

Tedavi sonrası kazanımlar 12 haftalık takip süresince büyük oranda korunmuş; unilateral grupta depresyon, anksiyete ve işlevsellik puanlarının bilateral gruba kıyasla daha düşük seviyelerde seyrettiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Neuteboom D, Zantvoord JB, Goya-Maldonado R, Wilkening J, Dols A, van Exel E, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation in major depressive disorder: a systematic review. Psychiatry Res. 2023;327:115429.
2. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease study. J Psychiatr Res. 2020;126:134-140.
4. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. Can J Psychiatry. 2024;69(9):641.
5. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression
6. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global age-standardized suicide rates. Geneva: World Health Organization; 2021.
7. Davidson JRT. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. J Clin Psychiatry. 2010;71(Suppl E1):1–10.
8. Watson M, Chaves AR, Gebara A, Desforges M, Broomfield A, Landry N, et al. A naturalistic study comparing the efficacy of unilateral and bilateral sequential theta burst stimulation in treating major depression: the U-B-D study protocol. BMC Psychiatry. 2023;23:524. doi:10.1186/s12888-023-05243-4.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905–1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
10. Valenstein M. Keeping our eyes on STAR*D. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1484–1486. doi:10.1176/ajp.2006.163.9.1484.

11. Kverno KS, Mangano E. Treatment-resistant depression approaches to treatment. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2021;59(9):7–11.
12. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905–1917.
13. Vlaicu A, Bustuchina Vlaicu M. New neuromodulation techniques for treatment-resistant depression. Int J Psychiatry Clin Pract. 2020;24(2):106–115.
14. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020;16:221–234.
15. Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. Biol Psychiatry. 2014;76(7):517–526.
16. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled studies. BMC Psychiatry. 2014;14:342.
17. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature. 2000;406(6792):147–150.
18. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. J Neuroeng Rehabil. 2009;6:7.
19. Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. Brain Res. 2003;993(1–2):222–226.
20. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. Biol Psychiatry. 2012;72(7):595–603.
21. Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. Clin Neurophysiol. 2004;115(5):1069–1075.

22. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10131):1683–1692.
23. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Dunlop K, Schulze L, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Intermittent theta-burst versus 10 Hz left dorsolateral prefrontal rTMS for treatment-resistant depression: preliminary results from a two-site, randomized, single-blind non-inferiority trial. Brain Stimul. 2015;8(2):329–336.
24. Li CT, Chen MH, Juan CH, Liu RS, Lin WC, Bai YM, et al. Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled neuroimaging study. Brain Stimul. 2018;11(5):1054–1062.
25. Li X, Zhang C, Tan J, Ding L, Wang C, Wang M, et al. Clinical effects of continuous theta burst stimulation for generalized anxiety disorder and a mechanism involving alpha oscillations: a randomized controlled trial. J Psychiatry Neurosci. 2022;47(2):E123–E133.
26. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. Am J Psychiatry. 2020;177(8):716–726.
27. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474–528.
28. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad BSR, Barmak F, et al. Stanford neuromodulation therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2022;179(2):132–141.
29. Zhao H, Jiang C, Zhao M, Ye Y, Yu L, Li Y, et al. Comparisons of accelerated continuous and intermittent theta burst stimulation for treatment-resistant depression and suicidal ideation. Biol Psychiatry. 2024;96(1):26–33.
30. Yip AG, George MS, Tendler A, Roth Y, Zangen A, Carpenter LL. Sixty-one percent of unmedicated treatment-resistant depression patients who did not

respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice-weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial. Brain Stimul. 2017;10(4):847–849.

31. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. Brain Stimul. 2016;9(3):336–346.
32. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(1):131–147.
33. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120(12):2008–2039.
34. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013.
35. Gotlib IH, Goodman SH, Humphreys KL. Studying the intergenerational transmission of risk for depression: current status and future directions. Curr Dir Psychol Sci. 2020;29(2):174–179.
36. Bains N, Abdijadid S. Major depressive disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
37. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. Clin Psychol Rev. 2007;27(8):959–985.
38. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). J Affect Disord. 2011;133(1–2):76–85.
39. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman ATF, Smit JH, Van Hemert AM, Penninx BWJH. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. Psychother Psychosom. 2014;83(5):279–288.
40. Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. Psychol Med. 2019;49(10):1691–1704.

41. Bergfeld IO, Mantione M, Figee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. J Affect Disord. 2018;235:362–367.
42. Wolfersdorf M. Depression und Suizid. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008;51(4):443–450.
43. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World Psychiatry. 2014;13(2):153–164.
44. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018). Pharmacoeconomics. 2021;39(6):653–665.
45. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. Braz J Psychiatry. 2020;42(6):657–672.
46. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Kahl KG, Mitchell AJ, Lin PY, et al. Depression and physical health multimorbidity: primary data and country-wide meta-analysis of population data from 190,593 people across 43 low- and middle-income countries. Psychol Med. 2017;47(12):2107–2117.
47. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. Br J Psychiatry. 2017;210(2):119–124.
48. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
49. Mojtabai R, Olfson M, Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. Pediatrics. 2016;138(6):e20161878.
50. Lee CT, Chiang YC, Huang JY, Tantoh DM, Nfor ON, Lee JF, et al. Incidence of major depressive disorder: variation by age and sex in low-income individuals. Medicine (Baltimore). 2016;95(15):e3110.
51. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. Annu Rev Public Health. 2013;34:119–138.
52. Yıldız NG, Aydın K, Aydın HZ, Phiri YVA, Yıldız H. Factors related to prevalence of depression in Turkey: a population-based study. Turk J Psychiatry. 2023;35(3):167–177.

53. Jaracz J, Rybakowski J. Studies of cerebral blood flow and metabolism in depression using positron emission tomography (PET). Psychiatr Pol. 2002;36(4):617–628.
54. Fukuda M, Uehara T, Ida I, Mikuni M. Establishing biological markers for diagnosis and treatment of depression: possible availability of PET, NIRS, and DST. Nihon Rinsho. 2003;61(9):1667–1682.
55. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. Biol Psychiatry. 1999;46(10):1375–1387.
56. Kling AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE. Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. Am J Psychiatry. 1986;143(2):175–180.
57. Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kövari E, Bouras C. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. Brain Res Rev. 2008;59(1):9–21.
58. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2000;111(5):800–805.
59. Li BJ, Friston K, Mody M, Wang HN, Lu HB, Hu DW. A brain network model for depression: from symptom understanding to disease intervention. CNS Neurosci Ther. 2018;24(11):1004–1019.
60. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2008;100(6):3328–3342.
61. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. Cogn Affect Behav Neurosci. 2012;12(2):241–268.
62. Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. Neuroimage. 2007;37(1):343–360.
63. De Baene W, Brass M. Switch probability context (in)sensitivity within the cognitive control network. Neuroimage. 2013;77:207–214.

64. Braver TS. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. Trends Cogn Sci. 2012;16(2):106–113.
65. Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. Biol Psychiatry. 2013;73(7):646–651.
66. Goeleven E, De Raedt R, Baert S, Koster EHW. Deficient inhibition of emotional information in depression. J Affect Disord. 2006;93(1–3):149–157.
67. Gotlib IH, Hamilton JP. Neuroimaging and depression: current status and unresolved issues. Curr Dir Psychol Sci. 2008;17(2):159–163.
68. Benschop L, Vanhollebeke G, Li J, Leahy RM, Vanderhasselt MA, Baeken C. Reduced subgenual cingulate–dorsolateral prefrontal connectivity as an electrophysiological marker for depression. Sci Rep. 2022;12:20274.
69. Palomero-Gallagher N, Eickhoff SB, Hoffstaedter F, Schleicher A, Mohlberg H, Vogt BA, et al. Functional organization of human subgenual cortical areas: relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity. Neuroimage. 2015;115:177–190.
70. Scharnowski F, Nicholson AA, Pichon S, Rosa MJ, Rey G, Eickhoff SB, et al. The role of the subgenual anterior cingulate cortex in dorsomedial prefrontal–amygdala neural circuitry during positive-social emotion regulation. Hum Brain Mapp. 2020;41(11):3100–3118.
71. Koush Y, Pichon S, Eickhoff SB, Van De Ville D, Vuilleumier P, Scharnowski F. Brain networks for engaging oneself in positive-social emotion regulation. Neuroimage. 2019;189:106–115.
72. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Cereb Cortex. 2008;18(6):1374–1383.
73. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Trends Cogn Sci. 2011;15(2):85–93.
74. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. J Neurosci. 2009;29(4):1175–1190.

75. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(24):11020–11025.
76. McCarthy H, Skokauskas N, Mulligan A, Donohoe G, Mullins D, Kelly J, et al. Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. JAMA Psychiatry. 2013;70(12):1329–1337.
77. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biol Psychiatry. 2007;62(5):429–437.
78. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. Nat Rev Neurosci. 2011;12(8):467–477.
79. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron. 2005;45(5):651–660.
80. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. World J Biol Psychiatry. 2014;15(4):286–297.
81. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. Psychiatry Res Neuroimaging. 2006;148(1):33–45.
82. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(3):243–250.
83. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. Psychol Med. 2009;39(1):65–75.
84. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology. 2008;58(1):29–36.

85. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Brain Stimul. 2012;5(3):287–296.
86. Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. Psychiatry Res. 2013;210(3):1260–1264.
87. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. J Affect Disord. 2012;139(1):56–65.
88. Aizenstein HJ, Butters MA, Wu M, Mazurkewicz LM, Stenger VA, Gianaros PJ, et al. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17(1):30–42.
89. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy vs. medications for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. Nat Rev Neurosci. 2008;9(10):788–796.
90. Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, Banks PLC, Blalock JA, Borian FE, et al. Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(5):513–520.
91. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(5):1–66.
92. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry. 2023;22(3):394.
93. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. J Affect Disord. 2009;116(1–2):4–11.
94. Geoly AD, Stimpson KH, Espil FM, Bentzley BS, Williams NR. Durability of clinical benefit with Stanford neuromodulation therapy (SNT) in treatment-resistant depression. Brain Stimul. 2025;18(3):875–881.

95. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. Psychiatr Serv. 2014;65(8):977–987.
96. U.S. Food and Drug Administration. Major depressive disorder: developing drugs for treatment [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; [cited 2025 Jun 15]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/major-depressive-disorder-developing-drugs-treatment
97. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatry. 1958;115(5):459–464.
98. Helmchen H. Symptomatology of therapy resistant depressions. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol. 1974;7(3):145–155.
99. Sartorius N. Description and classification of depressive disorders. Contributions for the definition of the therapy-resistance and of therapy resistant depressions. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol. 1974;7(2):76–79.
100. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. CNS Drugs. 2009;23(8):627–647.
101. Dibernardo A, Lin X, Zhang Q, Xiang J, Lu L, Jamieson C, et al. Humanistic outcomes in treatment-resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. BMC Psychiatry. 2018;18:333.
102. Cepeda MS, Reps J, Fife D, Blacketer C, Stang P, Ryan P. Finding treatment-resistant depression in real-world data: how a data-driven approach compares with expert-based heuristics. Depress Anxiety. 2018;35(3):220–228.
103. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: a systematic review of the economic and quality of life literature. J Affect Disord. 2019;242:195–210.
104. Vergunst FK, Fekadu A, Wooderson SC, Tunnard CS, Rane LJ, Markopoulou K, et al. Longitudinal course of symptom severity and fluctuation in patients with treatment-resistant unipolar and bipolar depression. Psychiatry Res. 2013;207(3):143–149.
105. Madsen KB, Plana-Ripoll O, Musliner KL, Debost JCP, Petersen LV, Munk-Olsen T. Cause-specific life years lost in individuals with treatment-resistant

depression: a Danish nationwide register-based cohort study. J Affect Disord. 2021;280:250–257.

106. Li G, Fife D, Wang G, Sheehan JJ, Bodén R, Brandt L, et al. All-cause mortality in patients with treatment-resistant depression: a cohort study in the US population. Ann Gen Psychiatry. 2019;18:24.
107. Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, Smith M, Bitran S, Dording C, et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2003;160(12):2122–2127.
108. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB. 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). Am J Psychiatry. 1991;148(3):345–350.
109. Carter GC, Cantrell RA, Zarotsky V, Haynes VS, Phillips G, Alatorre CI, et al. Comprehensive review of factors implicated in the heterogeneity of response in depression. Depress Anxiety. 2012;29(4):340–354.
110. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. Psychother Psychosom. 2004;73(4):207–215.
111. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD): basis for further research and clinical practice. World J Biol Psychiatry. 2019;20(6):427–448.
112. Yrondi A, Aouizerate B, Bennabi D, Richieri R, D'Amato T, Bellivier F, et al. Childhood maltreatment and clinical severity of treatment-resistant depression in a French cohort of outpatients (FACE-DR): one-year follow-up. Depress Anxiety. 2020;37(4):365–374.
113. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. Ann Med. 2011;43(7):512–530.
114. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Socio-demographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: a Danish population-based cohort study. J Affect Disord. 2020;261:221–229.
115. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: treatment and management. Clinical guideline 90. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.

116. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. BMC Psychiatry. 2018;18:100.
117. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry. 1997;58:23–29.
118. Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, Thase ME. Identifying paradigm failures contributing to treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2005;87(2–3):185–191.
119. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. Br J Psychiatry. 2012;201(5):369–375.
120. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003;53(8):649–659.
121. Petersen T, Papakostas GI, Pasternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(4):336–341.
122. Souery D, Amsterdam J, De Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment-resistant depression: methodological overview and operational criteria. Eur Neuropsychopharmacol. 1999;9(1–2):83–91.
123. Scott J. Chronic depression. Br J Psychiatry. 1988;153:287–297.
124. Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment-resistant depression: resistant to definition? Acta Psychiatr Scand. 2005;112(4):302–309.
125. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley staging method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. J Clin Psychiatry. 2009;70(7):952–957.
126. 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. Am J Psychiatry. 2006;163(1):28–40.
127. Katon W, Lin E, Von Korff M, Bush T, Walker E, Simon G, et al. Predictors of persistence of depression in primary care. J Affect Disord. 1994;31(2):81–90.

128. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE, Nierenberg AA, et al. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1542–1548.
129. Mynors-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. Psychol Med. 1997;27(3):731–736.
130. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, Sullivan PF, McKenzie JM, Abbott RM, et al. Patterns and predictors of remission, response and recovery in major depression treated with fluoxetine or nortriptyline. Aust N Z J Psychiatry. 2002;36(3):384–391.
131. McGrath PJ, Stewart JW, Petkova E, Quitkin FM, Amsterdam JD, Fawcett J, et al. Predictors of relapse during fluoxetine continuation or maintenance treatment of major depression. J Clin Psychiatry. 2000;61(7):518–524.
132. Sforzini L, Worrell C, Kose M, Anderson IM, Aouizerate B, Arolt V, et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. Mol Psychiatry. 2022;27(3):1286–1299.
133. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018;392(10161):2299–2312.
134. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2021;55(1):7–117.
135. Qaseem A, Owens DK, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT, Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: a living clinical guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176(2):239–253.
136. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry. 2008;63(7):699–704.
137. Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. Short- and long-term efficacy of paroxetine hydrochloride: data from a 6-week double-blind parallel design trial vs imipramine and placebo. Psychopharmacol Bull. 1989;25(2):267–271.
138. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of

antidepressant-resistant chronic depression. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(3):233–239.

139. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer DJ. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: efficacy of monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychiatry. 1992;53(1):5–11.
140. McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Quitkin FM. Treatment of tricyclic refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. Psychopharmacol Bull. 1987;23(1):169–172.
141. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1531–1541.
142. Taylor RW, Marwood L, Oprea E, Deangel V, Mather S, Valentini B, et al. Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;23(9):587–625.
143. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry. 2007;68(6):935–940.
144. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. Citalopram with and without lithium in therapy-resistant depression: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(4):307–314.
145. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. Lithium versus T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(9):1519–1530.
146. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. Lithium augmentation of tricyclic and second-generation antidepressants in major depression: a meta-analysis. J Affect Disord. 2014;168:269–275.
147. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in refractory depression: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(9):842–848.

148. Abraham G, Milev R, Lawson JS. T3 augmentation of SSRI-resistant depression. J Affect Disord. 2006;91(2–3):211–215.
149. Kelly TF, Lieberman DZ. Long-term augmentation with T3 in refractory major depression. J Affect Disord. 2009;115(1–2):230–233.
150. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment-resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord. 2022;302:385–400.
151. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in patients with major depressive disorder and inadequate response to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(3):371–8.
152. Earley WR, Guo H, Németh G, Harsányi J, Thase ME. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol Bull*. 2018;48(4):62–80.
153. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2019;214(1):42–51.
154. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a network meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(11):pyv060.
155. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry. 2001;158(1):131–134.
156. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, et al. Risperidone augmentation in difficult-to-treat unipolar depression. J Psychiatr Res. 2009;43(3):205–214.
157. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2010;67(2):139–145.

158. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Aan Het Rot M, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry. 2013;74(4):250–6.
159. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139–48.
160. FDA. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression. 2019.
161. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, Jawad MY, Rodrigues NB, Ceban F, et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2022;151:693–709.
162. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry. 2016;3(7):619–27.
163. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA, Pariante CM. Absolute measurements of macrophage migration inhibitory factor and interleukin-1β mRNA levels accurately predict treatment response in depressed patients. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(10):1–10.
164. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(10):1532–1543.
165. Myung W, Lim SW, Woo HI, Park JH, Shim S, Lee SY, et al. Serum cytokine levels in major depressive disorder and its role in antidepressant response. Psychiatry Investig. 2016;13(6):644–651.
166. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. Arch Gen Psychiatry. 2013;70(1):31–41.
167. Wisner KL, Stika CS, Ciolino JD. The first Food and Drug Administration–indicated drug for postpartum depression—brexanolone. JAMA Psychiatry. 2019;76(10):1001–1002.

168. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery. 1987;20(1):100–109.
169. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. Clin Neurophysiol. 2001;112(2):250–258.
170. Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:527–565.
171. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003;2(3):145–156.
172. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron. 2007;55(2):187–199.
173. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. J Physiol. 2005;568(2):653–663.
174. Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. Brain Stimul. 2013;6(3):346–354.
175. Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, Izuno T, Saeki T, Iwanari H, et al. Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. Psychiatry Clin Neurosci. 2017;71(11):747–758.
176. Garcia-Toro M, Montes JM, Talavera JA. Functional cerebral asymmetry in affective disorders: new facts contributed by transcranial magnetic stimulation. J Affect Disord. 2001;66(2–3):103–109.
177. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. Am J Psychiatry. 2011;168(4):356–364.

178. Baeken C, De Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(1):139–145.
179. Garnaat SL, Yuan S, Wang H, Philip NS, Carpenter LL. Updates on transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. Psychiatr Clin North Am. 2018;41(3):419–431.
180. Noda Y, Silverstein WK, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Downar J, Rajji TK, et al. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. Psychol Med. 2015;45(16):3411–3432.
181. Shinba T, Kariya N, Matsuda S, Matsuda H, Obara Y. Increase of frontal cerebral blood volume during transcranial magnetic stimulation in depression is related to treatment effectiveness: a pilot study with near-infrared spectroscopy. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(8):602–610.
182. Cooke RG. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. J Psychiatry Neurosci. 2003;28(5):400.
183. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. Biol Psychiatry. 2000;47(4):314–324.
184. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. Am J Psychiatry. 2002;159(7):1093–1102.
185. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, Holtzheimer PE, Pavlicova M, Lisanby SH, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2011;28(11):973–980.
186. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. Psychiatry Res Neuroimaging. 2000;99(3):161–172.

187. Eche J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Low- vs high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. Front Psychiatry. 2012;3:1–8.
188. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. Biol Psychiatry. 2000;47(4):332–337.
189. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: a prospective 4-week naturalistic trial. J Affect Disord. 2011;130(1–2):312–317.
190. Yadollahpour A, Hosseini SA, Shakeri A. rTMS for the treatment of depression: a comprehensive review of effective protocols on right DLPFC. Int J Ment Health Addict. 2016;14(4):539–549.
191. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. World Psychiatry. 2015;14(1):64–73.
192. U.S. Food and Drug Administration. 510(k) premarket notification [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [cited 2025 Jun 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K220177
193. Zagorski N. FDA clears accelerated TMS protocol for depression. Psychiatr News. 2022;57(10). doi:10.1176/appi.pn.2022.10.10.40.
194. Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. Brain Stimul. 2015;8(5):965–973.
195. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of standard and navigated procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiol Clin. 2010;40(1):27–36.

196. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(5):507–516.
197. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of standard coil positioning by neuronavigation. Biol Psychiatry. 2001;50(1):58–61.
198. Bradfield NI, Reutens DC, Chen J, Wood AG. Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the standard reference position. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(3):232–239.
199. Guse B, Falkai P, Gruber O, Whalley H, Gibson L, Hasan A, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls: a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. Behav Brain Res. 2013;237:300–307.
200. Cash RFH, Weigand A, Zalesky A, Siddiqi SH, Downar J, Fitzgerald PB, et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. Biol Psychiatry. 2021;90(10):689–700.
201. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. Brain Stimul. 2009;2(1):50–54.
202. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. J Clin Psychiatry. 2018;79(1):35–48.
203. Awiszus F. On relative frequency estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. Clin Neurophysiol. 2012;123(11):2319–2320.
204. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. Clin Neurophysiol. 2014;125(1):142–147.
205. Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a

neurophysiological method and a visualization of movement method. J ECT. 1998;14(1):25–27.

206. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. Biol Psychiatry. 2001;49(5):460–463.
207. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? Biol Psychiatry. 2000;47(4):325–331.
208. Amassian VE, Deletis V. Relationships between animal and human corticospinal responses. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;51:79–92.
209. Holczer A, Németh VL, Vékony T, Kocsis K, Király A, Kincses ZT, et al. The effects of bilateral theta-burst stimulation on executive functions and affective symptoms in major depressive disorder. Neuroscience. 2021;461:130–139.
210. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. Brain Stimul. 2012;5(3):337–346.
211. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. Brain Stimul. 2014;7(2):151–157.
212. Mantovani A, Simeon D, Urban N, Bulow P, Allart A, Lisanby S. Temporo-parietal junction stimulation in the treatment of depersonalization disorder. Psychiatry Res. 2011;186(1):138–140.
213. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(2):217–227.
214. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. J Affect Disord. 2013;144(1–2):153–159.

215. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. World J Biol Psychiatry. 2011;12(2):119–126.
216. Kim DR, Epperson N, Paré E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME, et al. An open-label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. J Womens Health (Larchmt). 2011;20(2):255–261.
217. Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, Husain MM, Janicak PG, Kozel FA, et al. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. J Clin Psychiatry. 2011;72(9):1263–1269.
218. Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. Brain Stimul. 2014;7(1):7–12.
219. Kozel FA. Clinical repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2018;41(3):433–446.
220. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. Biol Psychiatry. 2014;76(9):742–749.
221. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2019;176(11):931–938.
222. Philip NS, Barredo J, Aiken E, Larson V, Jones RN, Shea MT, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry. 2019;176(11):939–948.
223. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. Brain Stimul. 2018;11(1):158–165.
224. Gaertner M, Kong JT, Scherrer KH, Foote A, Mackey S, Johnson KA. Advancing transcranial magnetic stimulation methods for complex regional pain

syndrome: an open-label study of paired theta burst and high-frequency stimulation. Neuromodulation. 2018;21(4):409–416.

225. Hensel L, Grefkes C, Tscherpel C, Ringmaier C, Kraus D, Hamacher S, et al. Intermittent theta burst stimulation applied during early rehabilitation after stroke: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2019;9(12):e031016.
226. Schwippel T, Schroeder PA, Fallgatter AJ, Plewnia C. The therapeutic use of theta-burst stimulation in mental disorders and tinnitus: clinical review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;92:285–300.
227. Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Yokoe M, Kageyama Y, et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. J Neurosurg. 2017;127(5):1172–1180.
228. Cohen OS, Rigbi A, Yahalom G, Warman-Alaluf N, Nitsan Z, Zangen A, et al. Repetitive deep TMS for Parkinson disease: a 3-month double-blind, randomized sham-controlled study. J Clin Neurophysiol. 2018;35(2):159–165.
229. Selingardi PML, Lima Rodrigues AL, Silva VA, Fernandes DTRM, Rosí J, Marcolin MA, et al. Long-term deep-TMS does not negatively affect cognitive functions in stroke and spinal cord injury patients with central neuropathic pain. BMC Neurol. 2019;19(1):304.
230. George MS. Whither TMS: a one-trick pony or the beginning of a neuroscientific revolution? Am J Psychiatry. 2019;176(11):904–910.
231. Benussi A, Di Lorenzo F, Dell'Era V, Cosseddu M, Alberici A, Caratozzolo S, et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. Neurology. 2017;89(7):665–672.
232. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry. 2007;62(11):1208–1216.
233. Philip NS, Carpenter SL, Carpenter LL. Safe use of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with implanted vagus nerve stimulators. Brain Stimul. 2014;7(4):608–612.

234. Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kağan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Clin EEG Neurosci. 2012;43(4):279–284.
235. Cheng CM, Li CT, Tsai SJ. Current updates on newer forms of transcranial magnetic stimulation in major depression. Adv Exp Med Biol. 2021;1305:333–349.
236. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2010;27(10):960–963.
237. Sverak T, Ustohal L. Efficacy and safety of intensive transcranial magnetic stimulation. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(1):19–26.
238. van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS. Accelerated TMS—moving quickly into the future of depression treatment. Neuropsychopharmacology. 2024;49(1):128.
239. Cao TT, Thomson RH, Bailey NW, Rogasch NC, Segrave RA, Maller JJ, et al. Blood oxygenation changes resulting from high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a near infra-red study. Brain Stimul. 2013;6(6):922–924.
240. Siebner HR, Takano B, Peinemann A, Schwaiger M, Conrad B, Drzezga A. Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. Neuroimage. 2001;14(4):883–890.
241. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 2005;45(2):201–206.
242. Philip NS, Barredo J, van ’t Wout-Frank M, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Network mechanisms of clinical response to transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2018;83(3):263–272.
243. Baeken C, Duprat R, Wu GR, De Raedt R, van Heeringen K. Subgenual anterior cingulate–medial orbitofrontal functional connectivity in medication-resistant major depression: a marker for accelerated intermittent theta burst stimulation treatment? Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2017;2(7):556–565.

244. Kramár EA, Babayan AH, Gavin CF, Cox CD, Jafari M, Gall CM, et al. Synaptic evidence for the efficacy of spaced learning. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(13):5121–5126.
245. Lynch G, Kramár EA, Babayan AH, Rumbaugh G, Gall CM. Differences between synaptic plasticity thresholds result in new timing rules for maximizing long-term potentiation. Neuropharmacology. 2013;64:27–36.
246. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, et al. Accelerated TMS for depression: a systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2019;273:770–781.
247. Caulfield KA, Fleischmann HH, George MS, McTeague LM. A transdiagnostic review of safety, efficacy, and parameter space in accelerated transcranial magnetic stimulation. J Psychiatr Res. 2022;152:384–396.
248. Yu F, Tang X, Hu R, Liang S, Wang W, Tian S, et al. The after-effect of accelerated intermittent theta burst stimulation at different session intervals. Front Neurosci. 2020;14:576. doi:10.3389/fnins.2020.00576.
249. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ, Hoy KE. Benzodiazepine use and response to repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder. Brain Stimul. 2020;13(3):694–695.
250. Ruijs TQ, Heuberger JAAC, de Goede AA, Ziagkos D, Otto ME, Doll RJ, et al. Transcranial magnetic stimulation as biomarker of excitability in drug development: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(6):2926–2937.
251. Baeken C. Accelerated rTMS: a potential treatment to alleviate refractory depression. Front Psychol. 2018;9:2017. doi:10.3389/fpsyg.2018.02017.
252. Wang Q, Li L, Zhao H, Cheng W, Cui G, Fan L, et al. Predictors of response to accelerated rTMS in the treatment of treatment-resistant depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Sep 18. doi:10.1007/s00406-024-01903-y.
253. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, Pannu J, Stimpson KH, Duvio D, et al. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. Brain. 2018;141(3):e18. doi:10.1093/brain/awx379.
254. McGirr A, Vila-Rodriguez F, Cole J, Torres IJ, Arumugham SS, Keramatian K, et al. Efficacy of active vs sham intermittent theta burst transcranial magnetic

stimulation for patients with bipolar depression: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e210963. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0963.

255. Philip NS, Carpenter SL, Ridout SJ, Sanchez G, Albright SE, Tyrka AR, et al. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to left prefrontal cortex for major depression. J Affect Disord. 2015;186:13–17.
256. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al., editors. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2010.
257. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. Interventional procedures guidance (IPG542). London: NICE; 2015.
258. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):561–575.
259. Kedzior KK, Gellersen HM, Roth Y, Zangen A. Acute reduction in anxiety after deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in unipolar major depression: a systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2015;230(3):971–974.
260. Sackeim HA. Acute continuation and maintenance treatment of major depressive episodes with transcranial magnetic stimulation. Brain Stimul. 2016;9(3):313–319.
261. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. J Physiol. 2008;586(16):3871–3879. doi:10.1113/jphysiol.2008.152736.
262. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. Brain Stimul. 2015;8(2):208–215.

263. Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. Exp Brain Res. 2020;238(7-8):1707–1714.
264. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? Depress Anxiety. 2015;32(3):182–192. doi:10.1002/da.22335.
265. Prasser J, Schecklmann M, Poeppl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. World J Biol Psychiatry. 2015;16(1):57–65.
266. Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016;63:43–64.
267. Suppa A, Huang YZ, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. Brain Stimul. 2016;9(3):323–335.
268. Akpinar K, Kalkan Oguzhanoglu N, Toker Ugurlu T. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Turk J Med Sci. 2022;52(4):1344–1354.
269. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, Knyahnytska Y, Butterfield M, Noda Y, et al. A randomized sham-controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: a Canadian rTMS Treatment and Biomarker Network in Depression (CARTBIND) study. Brain Stimul. 2021;14(6):1447–1455.
270. Bröcker E, van den Heuvel L, Seedat S. Accelerated theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for depression in South Africa. S Afr J Psychiatr. 2019;25:0.
271. Cantù F, Schiena G, Sciortino D, Di Consoli L, Delvecchio G, Maggioni E, et al. Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: a case series. Front Psychiatry. 2022;12:798847.

272. Chen L, Thomas EHX, Kaewpijit P, Miljevic A, Hughes R, Hahn L, et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: a randomised controlled trial. Brain Stimul. 2021;14(5):1095–1105.
273. Dai H, Hui J, Wang D, Ren L, Lv Z, Li J, et al. A preliminary comparison of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with facial feature point localization and navigated localization in the treatment of depression. J Affect Disord. 2025;370:277–285.
274. Duprat R, Desmyter S, Rudi DR, Van Heeringen K, Van Den Abbeele D, Tandt H, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission? J Affect Disord. 2016;200:6–14.
275. Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. Brain Stimul. 2020;13(1):137–144.
276. Mielacher C, Schultz J, Kiebs M, Dellert T, Metzner A, Graute L, et al. Individualized theta-burst stimulation modulates hippocampal activity and connectivity in patients with major depressive disorder. Pers Med Psychiatry. 2020;23-24:100066.
277. Prato M, Seghi F, Barbini B, Ragone N, Passani C, Colombo C. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (aTMS) vs standard repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive episodes: a randomized, single-blind, controlled trial. Transcranial Magnetic Stimulation. 2025;4:100177.
278. Stöhrmann P, Godbersen GM, Reed MB, Unterholzner J, Klöbl M, Baldinger-Melich P, et al. Effects of bilateral sequential theta-burst stimulation on functional connectivity in treatment-resistant depression: first results. J Affect Disord. 2023;324:660–669.
279. Tang N, Sun C, Wang Y, Li X, Liu J, Chen Y, et al. Clinical response of major depressive disorder patients with suicidal ideation to individual target-transcranial magnetic stimulation. Front Psychiatry. 2021;12:768819.

280. Wilkening J, Witteler F, Goya-Maldonado R. Suicidality and relief of depressive symptoms with intermittent theta burst stimulation in a sham-controlled randomized clinical trial. Acta Psychiatr Scand. 2022;146(6):540–556.
281. Cai H, Xie XM, Zhang Q, Cui X, Lin JX, Sim K, et al. Prevalence of suicidality in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Front Psychiatry. 2021;12:690130.
282. Borentain S, Nash AI, Dayal R, Dibernardo A. Patient-reported outcomes in major depressive disorder with suicidal ideation: a real-world data analysis using PatientsLikeMe platform. BMC Psychiatry. 2020;20(1):1–11.
283. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. PLoS Med. 2009;6(8):e1000123.
284. Xin LM, Chen L, Su YA, Yang FD, Wang G, Fang YR, et al. Risk factors for recent suicide attempts in major depressive disorder patients in China: results from a national study. Front Psychiatry. 2018;9:335.
285. Yeh HH, Westphal J, Hu Y, Peterson EL, Williams LK, Prabhakar D, et al. Diagnosed mental health conditions and risk of suicide mortality. Psychiatr Serv. 2019;70(9):750–757.
286. Brådvik L. Suicide risk and mental disorders. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(9):2028.
287. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. World Psychiatry. 2002;1(3):181–183.
288. Dold M, Bartova L, Fugger G, Kautzky A, Souery D, Mendlewicz J, et al. Major depression and the degree of suicidality: results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(6):539–549.
289. Kelly CA, Freeman KB, Schumacher JA. Treatment-resistant depression with anhedonia: Integrating clinical and preclinical approaches to investigate distinct phenotypes. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jul 4];136:104578. Available from:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422000677?via%3Dihub

290. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Erratum to: Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. [BMC Psychiatry. (2017), 17:(58)]. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2. BMC Psychiatry [Internet]. 2017 May 3 [cited 2025 Jul 4];17(1):1–1. Available from: https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1311-5
291. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. Psychol Med [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jul 4];42(5):967–80. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/depression-symptom-dimensions-as-predictors-of-antidepressant-treatment-outcome-replicable-evidence-for-interestactivity-symptoms/5776433881C22B0E6EB9CF0CD76C307B
292. Alsayednasser B, Widnall E, O'Mahen H, Wright K, Warren F, Ladwa A, et al. How well do Cognitive Behavioural Therapy and Behavioural Activation for depression repair anhedonia? A secondary analysis of the COBRA randomized controlled trial. Behav Res Ther [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jul 4];159:104185. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005796722001565?via%3Dihub
293. Leavey K, Hawkins R. Is cognitive behavioural therapy effective in reducing suicidal ideation and behaviour when delivered face-to-face or via e-health? A systematic review and meta-analysis. Cogn Behav Ther [Internet]. 2017 Sep 3 [cited 2025 Jul 4];46(5):353–74. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/16506073.2017.1332095
294. Ballard ED, Wills K, Lally N, Richards EM, Luckenbaugh DA, Walls T, et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. J Affect Disord [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2025 Jul 5];218:195–200.

Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032716320882?via%3Dihub

295. Ducasse D, Loas G, Dassa D, Gramaglia C, Zeppegno P, Guillaume S, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. Depress Anxiety [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jul 4];35(5):382–92. Available from: /doi/pdf/10.1002/da.22709
296. Winer ES, Nadorff MR, Ellis TE, Allen JG, Herrera S, Salem T. Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample. Psychiatry Res [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2025 Jul 4];218(1–2):124–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178114002947?via%3Dihub
297. Sonmez AI, Webler R, Krueger AM, Godoy-Henderson C, Sullivan C, Wilson S, et al. Effects of TMS on anhedonia and suicidal ideation in treatment-resistant depression: Outcomes from the University of Minnesota Interventional Psychiatry Program. J Mood Anxiety Disord [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 5];8:100073. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950004424000270#bib11
298. Kern DM, Canuso CM, Daly E, Johnson JC, Fu DJ, Doherty T, et al. Suicide-specific mortality among patients with treatment-resistant major depressive disorder, major depressive disorder with prior suicidal ideation or suicide attempts, or major depressive disorder alone. Brain Behav [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jul 5];13(8):e3171. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10454258/
299. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Bijttebier S, van Heeringen K. The acute effects of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation on suicide risk in unipolar depression: preliminary results. Psychiatr Danub. 2014;26(Suppl 1):48–52.
300. Desmyter S, Duprat R, Baeken C, van Autreve S, Audenaert K, van Heeringen K. Accelerated intermittent theta burst stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: A randomized, sham-controlled trial. Front Hum

Neurosci [Internet]. 2016 Sep 27 [cited 2025 Jul 6];10:213386. Available from: www.frontiersin.org

301. Li B, Zhao N, Tang N, Friston KJ, Zhai W, Wu D, et al. Targeting suicidal ideation in major depressive disorder with MRI-navigated Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy. Transl Psychiatry [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];14(1):1–12. Available from: https://www.nature.com/articles/s41398-023-02707-9
302. Ohayon MM, Shapiro CM, Kennedy SH. Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: Comorbidity and treatment consequences. Can J Psychiatry [Internet]. 2000;45(2):166–72. Available from: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0034087636
303. Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, Miyahara S, Fava M, Akingbala F, et al. Insomnia in patients with depression: A STAR*D report. CNS Spectr [Internet]. 2010;15(6):394–404. Available from: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-77953573466
304. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. Sleep Med [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jun 27];30:229–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215254/
305. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA [Internet]. 2004 Jun 2 [cited 2025 Jun 27];291(21):2581–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173149/
306. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. Sleep [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2025 Jun 27];28(11):1457–64. Available from: https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-27644566201
307. Zhang MQ, Li R, Wang YQ, Huang ZL. Neural plasticity is involved in physiological sleep, depressive sleep disturbances, and antidepressant treatments. Neural Plast [Internet]. 2017;2017:5870735. Available from: /doi/pdf/10.1155/2017/5870735

308. Okun ML, Mancuso RA, Hobel CJ, Schetter CD, Coussons-Read M. Poor sleep quality increases symptoms of depression and anxiety in postpartum women. J Behav Med [Internet]. 2018;41(5):703–10. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10865-018-9950-7
309. Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, Maree RD, Germain A, Reynolds CF, et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety [Internet]. 2018;35(8):717–31. Available from: /doi/pdf/10.1002/da.22776
310. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2019;45(1):74–89. Available from: https://www.nature.com/articles/s41386-019-0411-y
311. Wang Y, Wang G, Zhang N, Huang J, Wu W, Jia F, et al. Association between residual symptoms and social functioning in patients with depression. Compr Psychiatry [Internet]. 2020;98:152164. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X20300067?via%3Dihub
312. Guan Q, Hu X, Ma N, He H, Duan F, Li X, et al. Sleep quality, depression, and cognitive function in non-demented older adults. J Alzheimers Dis [Internet]. 2020;76(4):1637–50. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3233/JAD-190990
313. Feng J, Zhang Q, Zhang C, Wen Z, Zhou X. Sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex and serum BDNF and GABA in primary insomnia. Brain Behav [Internet]. 2019;9(2):e01206. Available from: /doi/pdf/10.1002/brb3.1206
314. Lang N, Rothkegel H, Reiber H, Hasan A, Sueske E, Tergau F, et al. Circadian modulation of GABA-mediated cortical inhibition. Cereb Cortex [Internet]. 2011;21(10):2299–306. Available from: https://doi.org/10.1093/cercor/bhr003
315. Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Brigo F, Golaszewski S, Pucks-Faes E, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. Sleep Med [Internet]. 2020;71:113–21. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138994572030071X?via%3Dihub

316. Centorino MB, Bajor LA, Gootam PK, Nakase-Richardson R, Kozel FA. The relationship of transcranial magnetic stimulation with sleep and plasticity. J Psychiatr Pract [Internet]. 2020;26(6):434–43. Available from: https://journals.lww.com/practicalpsychiatry/fulltext/2020/11000/the_relationship_of_transcranial_magnetic.2.aspx
317. Liu Y, Huang S, Zhang X, Liao H, Liu W, Zhang Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in patients with more than mild depressive mood: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry [Internet]. 2025;16:1511930. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11839730/
318. Uygur H, Tekdemir R, Ertekin H. The effect of accelerated transcranial magnetic stimulation on insomnia severity and sleep quality in patients with treatment-resistant depression. Sleep Med Res [Internet]. 2024;15:242–247. Available from: https://sleepmedres.org/journal/view.php?doi=10.17241/smr.2024.02607
319. Antczak J, Poleszczyk A, Wichniak A, Rakowicz M, Parnowski T. The influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. Psychiatr Pol [Internet]. 2017;51(5):845–57. Available from: https://www.psychiatriapolska.pl/Wplyw-przezczaszkowej-stymulacji-magnetycznej-seria-bodzcow-na-jakosc-snu-chorych,68503,0,2.html
320. Garza-Villarreal EA, Alcala-Lozano R, Fernandez-Lozano S, Morelos-Santana E, Dávalos A, Villicaña V, et al. Clinical and functional connectivity outcomes of 5-Hz rTMS as an add-on treatment in cocaine use disorder: a double-blind randomized controlled trial. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging [Internet]. 2021;6(7):745–57. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902221000215?via%3Dihub
321. Kaur M, Naismith SL, Lagopoulos J, Hermens DF, Lee RSC, Carpenter JS, et al. Sleep-wake, cognitive and clinical correlates of treatment outcome with rTMS for young adults with depression. Psychiatry Res [Internet]. 2019;271:335–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529316/
322. Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV. Left dorsolateral prefrontal TMS: sleep factor changes during treatment in

pharmacoresistant major depressive disorder. Psychiatry Res [Internet]. 2013;205(1–2):67–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021320/

323. Duan H, Yan X, Meng S, Qiu L, Zhang J, Yang C, et al. rTMS combined with mindfulness-based stress reduction for post-stroke depression: a randomized controlled trial. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2023;20(2):930. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/20/2/930
324. Huang Z, Li Y, Bianchi MT, Zhan S, Jiang F, Li N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. Brain Stimul [Internet]. 2018;11(5):1103–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X18301633?via%3Dihub
325. Pu Z, Hou Q, Yan H, Lin Y, Guo Z. Efficacy of rTMS and agomelatine on sleep quality and biomarkers in mild to moderate depressive disorder. J Affect Disord [Internet]. 2023;323:55–61. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032722013222?via%3Dihub
326. Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal rTMS in major depressive episode. Brain Stimul [Internet]. 2013;6(3):390–396. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964349/
327. Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: assessment, impact, and management. Focus (Am Psychiatr Publ) [Internet]. 2016;14(2):194–206. doi:10.1176/appi.focus.20150043.
328. LeMoult J, Gotlib IH. Depression: a cognitive perspective. Clin Psychol Rev [Internet]. 2019;69:51–66. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735817303914?via%3Dihub
329. Hernández-Sauret A, Martin de la Torre O, Redolar-Ripoll D. Use of transcranial magnetic stimulation (TMS) for studying cognitive control in depressed patients:

a systematic review. Cogn Affect Behav Neurosci [Internet]. 2024;24(6):972. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11525394/

330. Baune BT, Air T. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder: rationale, design, and characteristics of the CoFaM-Study. Front Psychiatry [Internet]. 2016;7:208980. Available from: www.frontiersin.org
331. Bortolato B, Carvalho A, McIntyre R. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015;13(10):1804–1818.
332. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. Ann Gen Psychiatry. 2015;14(1).
333. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16(4):455–463.
334. Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. Prog Brain Res [Internet]. 2012;195:191–218. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453860400009X?via%3Dihub
335. Ye M, Yang T, Qing P, Lei X, Qiu J, Liu G. Changes of functional brain networks in major depressive disorder: a graph theoretical analysis of resting-state fMRI. PLoS One [Internet]. 2015;10(9):e0133775. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133775
336. Shen T, Li C, Wang B, Yang WM, Zhang C, Wu Z, et al. Increased cognition connectivity network in major depressive disorder: a fMRI study. Psychiatry Investig [Internet]. 2015;12(2):227–234. Available from: http://psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.4306/pi.2015.12.2.227
337. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain structure alterations in depression: psychoradiological evidence. CNS Neurosci Ther [Internet]. 2018;24(11):994–1003. Available from: /doi/pdf/10.1111/cns.12835

338. Patel R, Silla F, Pierce S, Theule J, Girard TA. Cognitive functioning before and after rTMS: a quantitative meta-analysis in healthy adults. Neuropsychologia [Internet]. 2020;141:107395. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393220300671?via%3Dihub
339. Cheng CM, Juan CH, Chen MH, Chang CF, Lu HJ, Su TP, et al. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: evidence from a randomized sham-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;66:35–40.
340. Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. Cogn Behav Neurol. 2014;27(2):77–87.
341. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(4):300–311.
342. Bahun I, Ivezic E, Đogas VV, Filipcic IS, Filipcic I. A pilot study of accelerated deep transcranial magnetic stimulation effects on cognitive functioning in patients diagnosed with treatment-resistant major depressive disorder. Psychiatry Res. 2022;316:114750.
343. Concerto C, Lanza G, Cantone M, Ferri R, Pennisi G, Bella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: a six-month clinical follow-up study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2015;19(4):253–259.
344. Kedzior KK, Rajput V, Price G, Lee J, Martin-Iverson M. Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression: a pilot study. BMC Psychiatry. 2012;12:163.
345. Naim-Feil J, Bradshaw JL, Sheppard DM, Rosenberg O, Levkovitz Y, Dannon P, et al. Neuromodulation of attentional control in major depression: a pilot DeepTMS study. Neural Plast. 2016;2016:5760141.
346. Rostami R, Kazemi R, Nasiri Z, Ataei S, Hadipour AL, Jaafari N. Cold cognition as predictor of treatment response to rTMS: a retrospective study on patients with unipolar and bipolar depression. Front Hum Neurosci. 2022;16:888472.

347. Şalçini C, Sayar GH, Çebi M, Tan O, Kağan G, Tanrıdağ O, et al. The impact of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on executive functioning of drug-free patients with treatment-resistant depression. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2018;28(2):185–190.
348. Yildiz T, Oğuzhanoğlu NK, Topak OZ. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. Turk J Med Sci. 2023;53(1):253–263.
349. Yuan LQ, Zeng Q, Wang D, Wen XY, Shi Y, Zhu F, et al. Neuroimaging mechanisms of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of amnestic mild cognitive impairment: a double-blind randomized sham-controlled trial. Neural Regen Res. 2021;16(4):707–713.
350. Study Randomizer [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: https://www.studyrandomizer.com/
351. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. J Clin Psychiatry. 2009;70(2):177–184.
352. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134(4):382–389.
353. Özer SK, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, Yazıcı MK. Montgomery–Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg. 2001;12(3):185–194.
354. Torun F, Önder ME, Torun SD, Tural Ü, Şişmanlar ŞG. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe versiyonunun özgüllüğü ve duyarlılığı. 3P Dergisi. 2002;10(3):229–234.
355. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dağ I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. Compr Psychiatry. 2001;42(2):161–165.
356. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(8):742–747.
357. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50–55.

358. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği: değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg. 1998;9(2):114–117.
359. Ağargün M, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliği ve güvenirliği. Turk Psikiyatri Derg. 1996;7:107–115.
360. Boysan M, Gulec M, Besiroglu L, Kalafat T. Psychometric properties of the insomnia severity index in Turkish sample. Anadolu Psikiyatri Derg. 2010;11:248–252.
361. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2007;3:5.
362. Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe sürümünün bipolar bozuklukta güvenilirliği ve geçerliği. Turk Psikiyatri Derg. 2012;23(3):193–200.
363. Van Diermen L, Van Den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2018;212(2):71–80.
364. Hanlon CA, McCalley DM. Sex/gender as a factor that influences transcranial magnetic stimulation treatment outcome: three potential biological explanations. Front Psychiatry. 2022;13:869070.
365. Kar SK. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2019;17(1):25–33.
366. Carandang JM, Franco-Bronson K, Kamarei S. Recognizing and managing depression in women throughout the stages of life. Cleve Clin J Med. 2000;67(5):329–338.
367. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk'un tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51–66.
368. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: meta-analyses of diagnoses and symptoms. Psychol Bull. 2017;143(8):783–822.

369. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. Psychiatry Res. 2010;178(2):230–235.
370. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. Int J Obes (Lond). 2008;32(6):881–891.
371. Teo AR. Social isolation associated with depression: a case report of hikikomori. Int J Soc Psychiatry. 2013;59(4):339–341.
372. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2003;157(2):98–112.
373. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593–602.
374. Kalin NH. The critical relationship between anxiety and depression. Am J Psychiatry. 2020;177(5):365–367.
375. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2007;164(10):1539–1546.
376. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant/refractory major depression: a review of current concepts and methods. Can J Psychiatry. 2007;52(1):46–54.
377. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. Nicotine Tob Res. 2017;19(1):3–13.
378. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(6):641–654.
379. Brakemeier EL, 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. J Affect Disord. 2008;108(1–2):59–70.

380. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. Brain. 2014;137(7):2088–2098.
381. Aaronson ST, Carpenter LL, Hutton TM, Kraus S, Mina M, Pages K, et al. Comparison of clinical outcomes with left unilateral and sequential bilateral transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder in a large patient registry. Brain Stimul. 2022;15(2):326–336.
382. Elnazali M, Veerakumar A, Blair M, Pearce EL, Kim N, Sebastian S, et al. Unilateral and bilateral theta burst stimulation for treatment-resistant depression: follow-up on a naturalistic observation study. J Psychiatr Res. 2024;180:387–393.
383. Yu T, Chen W, Huo L, Luo X, Wang J, Zhang B. Association between daily dose and efficacy of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex in depression: a meta-analysis. Psychiatry Res. 2023;325:115260.
384. Giacobbe P, Mithani K, Meng Y, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Evaluation of the effects of rTMS on self-reported quality of life and disability in treatment-resistant depression: a THREE-D study. J Affect Disord. 2020;268:127–133.
385. Morriss R, Briley PM, Webster L, Abdelghani M, Barber S, Bates P, et al. Connectivity-guided intermittent theta burst versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. Nat Med. 2024;30(2):403–413.
386. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. Value Health. 2015;18(5):597–604.
387. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. Brain Stimul. 2010;3(4):187–199.
388. Tendler A, Goerigk S, Zibman S, Ouaknine S, Harmelech T, Pell GS, et al. Deep TMS H1 coil treatment for depression: results from a large post-marketing data analysis. Psychiatry Res. 2023;324:115179.

389. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. Biol Psychiatry. 1999;46(12):1603–1613.
390. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhaiel P, Ella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. Neuropsychopharmacology. 2002;27(4):638–645.
391. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. Brain Stimul. 2014;7(1):36–41.
392. Cole E, O'Sullivan SJ, Tik M, Williams NR. Accelerated theta burst stimulation: safety, efficacy, and future advancements. Biol Psychiatry. 2024;95(6):523–535.
393. Hantouche E, Angst J, Azorin JM. Explained factors of suicide attempts in major depression. J Affect Disord. 2010;127(1–3):305–308.
394. Chen Y, Li X, Wang L, Tian S, Chen Y, Wang F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with stress-related depression: a randomized double-blind fMRI and 1H-MRS study. Front Neurol. 2022;13:844606.
395. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI-based neuronavigation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology. 2009;34(5):1255–1262.
396. Yang T, Zhao G, Mao R, Huang J, Xu X, Su Y, et al. Association of duration and severity of disease with executive function: differences between drug-naïve patients with bipolar and unipolar depression. J Affect Disord. 2018;238:412–417.
397. Pan WG, Hu XY, Zhu DDi, Li L, Bao F, Ren L, et al. Cognitive effects of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation for late-onset depression: a randomized controlled trial with 4-week follow-up. Front Psychiatry. 2023;14:1240261.

398. Tong J, Zhang J, Jin Y, Liu W, Wang H, Huang Y, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on theory of mind and executive function in major depressive disorder and its correlation with brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a randomized, double-blind, sham-controlled trial. Brain Sci. 2021;11(6):765.
399. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. Neuropsychopharmacology. 2009;34(2):522–534.
400. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). J Psychiatr Res. 2007;41(5):395–403.
401. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Predictors of remission after repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: an analysis from the randomised non-inferiority THREE-D trial. EClinicalMedicine. 2020;22:100349.
402. Calamia M, Markon K, Tranel D. Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. Clin Neuropsychol. 2012;26(4):543–570.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onay Formu

EBYU Tarih ve Sayısı: 15.11.2024-404862

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	**Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyel Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Etik Kurul Sekreteryası Merkez/ ERZİNCAN
	TELEFON	
	FAKS	-
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi H.Astanesi			
	DESTEKLEYİCİ	Var			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Üniversite(BAP)			
	ÇALIŞMANIN TÜRÜ	Uzmanlık Tezi (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları için)			
	ÇALIŞMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	**Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyel Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması**

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ(M.A.D.R.S.)	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ(HDDÖ)	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ PUANLAMA TALİMATI VE TANIMLAR	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	UYKUSUZLUK ŞİDDETİ İNDEKSİ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	10 SORULUK YAN ETKİ FORMU	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	MEMNUNİYET ANKETİ	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	06.09.2024	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

	Belge Adı		**Açıklama**
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırmada kullanılacak sarf malzeme için 3600 TL kullanılacak olup bütçe Üniversite (BAP) tarafından karşılanacaktır.
	SİGORTA	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMANIN AÇIK ADI	**Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyel Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması**

	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Klinik Araştırma Toplantı No: 13** **Karar No: 2024-13/04**	**Tarih: 12.09.2024**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.		

EBYU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Ertuğrul ERHAN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza

Ek-2. TİTCK onay

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.13.02-1710353 05.12.2024
Konu : Klinik Araştırma [24-AKD-135]

Sayın Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı
Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi
25240, Yakutiye, ERZURUM

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 24.07.2024 tarihli, E-85521274-000-3297459 sayılı yazınız.
b) 21.08.2024 tarihli, E-68869993-000-1560509 sayılı Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi yazısı.
c) Kurum evrak kayıt 26.08.2024 tarihli, E-66175679-514.13.01-1563697 sayılı yazınız.
ç) Kurum evrak kayıt 02.10.2024 tarihli, E-85521274-000-3413561 sayılı yazınız.
d) 24.10.2024 tarihli, E-68869993-000-1605049 sayılı Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi yazısı.
e) Kurum evrak kayıt 14.11.2024 tarihli, E-66175679-514.13.01-1682351 sayılı yazınız.
f) Kurum evrak kayıt 18.11.2024 tarihli, E-85521274-000-3500237 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması
Koordinatör:	Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR
Koordinatör Merkez:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumunuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumunuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Araştırma sonlandırıldığında, sorumlu araştırmacı tarafından araştırma ürününün yararlı olduğu belirlenirse ve alternatif bir tedavi seçeneği mevcut değilse araştırma ürünü ülkemiz piyasasında bulunana kadar destekleyici tarafından temin edilmesi,

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllüye ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Araştırma Protokolü	06.09.2024	3.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)	06.09.2024	3.0
Olgu Rapor Formu (ORF)	06.09.2024	3.0
Araştırma Bütçe Formu	06.09.2024	3.0
Pittsburg Uyku Kalite İndeksi	06.09.2024	3.0
Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS)	06.09.2024	3.0
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDO)	06.09.2024	3.0
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği Puanlama Talimatı ve Tanımlar	06.09.2024	3.0
Uykusuzluk Şiddeti İndeksi	06.09.2024	3.0
Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	06.09.2024	3.0
Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği	06.09.2024	3.0
10 Soruluk Yan Etki Formu	06.09.2024	3.0
Memnuniyet Anketi	06.09.2024	3.0
Etik Kurul Kararı	12.09.2024	2024-13/04

İlgi (ç) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgi (ç) yazıda belirtilen tıbbi cihaz performans çalışması 08.07.2022 tarihli ve 31890 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği hükümleri doğrultusunda Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı tarafından uygun olarak değerlendirilmiş ve 24.10.2024 tarih / E-68869993-000-1605049 sayı ile kayıt altına alınmıştır.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda gereği bilgilerinize sunulur.

Ek-3. Sosyodemografik ve Klinik İzlem Veri Formu

1. Adı Soyadı Baş Harfleri: **Dosya No:**

2. Cinsiyeti: 1) Erkek 2) Kadın **Tarih:**
3. Yaş:
4.Kilo:…….. kg
5.Boy:…….. cm

6. Medeni Durum: 1.Bekar 2.Evli 3.Boşanmış/Dul

7. Toplam Öğrenim Süresi(yıl olarak): ……. yıl

8. Kiminle yaşıyor? 1. Yalnız 2. Ailesiyle 3. Arkadaşlarıyla

9. Yaşadığı Yer: 1.Köy 2.İlçe 3. İl merkezi

10. Çalışma Durumu:
1. Tam Zamanlı 2. Yarı Zamanlı 3. Emekli 4. Ev Hanımı 5. Öğrenci 6. Çalışmıyor

11.Kronik bir hastalığı (şeker hastalığı, tansiyon, guatr, astım vb.) var mı?
1. Evet 2. Hayır

12. Sigara kullanımı var mı?
1. Yok
2. Var (günde kaç tane:……, kaç yıldır:…….(……..paket/yıl)

13. Alkol kullanımı var mı? 1. Yok 2. Var :

14. Madde kullanımı var mı?
1) Yok
2) Var:…….. (türünü belirtiniz)

15. Toplam depresif epizod sayısı: ……

16. İlk depresif epizot yaşı:……..

17. Şuandaki Epizod Süresi:……

18. Hastaneye yatış sayısı:……

19. Geçmişteki İntihar Girişimi: 1. Yok 2. Var

20. İntihar girişimi varsa intihar girişimi sayısı:…….

21. Hali Hazırda İntihar Düşüncesi: 1. Yok 2. Var

22. Ek Psikiyatrik Hastalık: ……..

23. 1.Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: …….

24. Geçmişte Kullanılan ilaçlar:

1……

2……

3……

25. Hali Hazırda Kullandığı İlaçları:(ilaç dozları, kullanım süresi):

1……

2……

3……

MAUDSLEY DİRENÇ SKALASI			
			Skor
1.	**Hastalık Süresi**	Akut (≤12 ay)	1
		Subakut (13-24 ay)	2
		Kronik (>24 ay)	3
2.	**Semptom Şiddeti (başlangıçta)**	Subsendromal	1
		Sendromal	
		Hafif	2
		Orta	3
		Psikoz Olmaksızın Şiddetli	4
		Psikoz ile Birlikte Şiddetli	5
3.	**Tedavi Başarısızlıkları**		
a.	**Antidepresanlar**	Seviye 1: 1-2 İlaç	1
		Seviye 2: 3-4 İlaç	2
		Seviye 3: 5-6 İlaç	3
		Seviye 4: 7-10 İlaç	4
		Seviye 5: >10 İlaç	5
b.	**Güçlendirme Tedavisi**	Kullanılmadı	0
		Kullanıldı	1
c.	**EKT**	Kullanılmadı	0
		Kullanıldı	1
	Toplam Puan		**……**

	Başlangıç	1.Hafta sonunda	Tedavi Sonu	4. hafta sonunda	6. hafta sonunda	10. hafta sonunda	14. hafta sonunda
25. MADRS skoru							
26. Hamilton Depresyon-17 skoru							
27. Hamilton Anksiyete Skoru							
28. Hamilton 3.soru							
29. MADRS 10.soru							
30. MSM							
31. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi							
32. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi							
33. MOCA Testi							
34. Yaşam Kalitesi							

Ek-4. Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (M.Å.D.R.S.)

MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

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

1. GÖRÜNEN KEDER
Duruş, konuşma ve yüz ifadesine,yeis, hüzün ve umitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).
Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendirinir.
❑ 0 Kederli değil
❑ 1
❑ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
❑ 3
❑ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
❑ 5
❑ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede umitsizdir.

2. İFADE EDİLEN KEDER
Görüntüye yansısın veya yansımasın, ifade edilen çöküntü duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.
❑ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
❑ 1
❑ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
❑ 3
❑ 4 Yaygın keder ve hüzün. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
❑ 5
❑ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da umitsizlik.

3. İÇSEL GERGİNLİK
İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.
❑ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
❑ 1
❑ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
❑ 3
❑ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
❑ 5
❑ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

4. UYKUDA AZALMA
Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.
❑ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
❑ 1
❑ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
❑ 3
❑ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
❑ 5
❑ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

5. İŞTAH AZALMASI
İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.
❑ 0 Normal ya da artmış iştah.
❑ 1
❑ 2 İştah biraz azalmıştır.
❑ 3
❑ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
❑ 5
❑ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

6. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK
Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.
❑ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
❑ 1
❑ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
❑ 3
❑ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
❑ 5
❑ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

7. BİTKİNLİK/YORGUNLUK
İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.
❑ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
❑ 1
❑ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
❑ 3
❑ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
❑ 5
❑ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

8. HİSSEDEMEME
Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.
❑ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
❑ 1
❑ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
❑ 3
❑ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
❑ 5
❑ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

9. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER
Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları
❑ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
❑ 1
❑ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
❑ 3
❑ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
❑ 5
❑ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

10. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ
Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.
❑ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
❑ 1
❑ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
❑ 3
❑ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
❑ 5
❑ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Ek-5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ(HDDÖ)

1) Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
0. Yok.
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor..
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden. Postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları
0. Yok.
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar
0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4) Uykuya dalamamak
0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6) Sabah erken uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredditolduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)
3. Aktivitelere harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, işlerin dışında sevisteki işlerin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8) Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşme yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9) Ajitasyon
0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete
0. Yok.
1. Hafif
2. Orta
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı.
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme
Sık idrara çıkma. Terleme.

12) Somatik semptomlar (gastrointestinal)
0. Yok.
1. İstahsız, ancak personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik Semptomlar (genel)
0. Yok.
1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlanma. Enerji kaybı, kolay yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
0. Yok.
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15) Hipokondriyaklık
0. Yok.
1. Kuruntulu.
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16) Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)
A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17) Durumu hakkında görüşü
0. Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Ek-6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği Puanlama Talimatı ve Tanımlar

Genel noktalar:

Testteki şıkların varlığı ve şiddeti, görüşme anında, görüşmecinin kanaatlerine dayanır. 14 şıkkın çoğu semptomdur, dolayısıyla da son günlerdeki durum araştırılmalıdır (en az 3 gün).

Görüşme 30 dakikayı geçmemelidir. Görüşme tekniği klasik teknikten farklı değildir. Hasta kendini baskı altında hissetmemelidir. Durumunu olabildiğince kendi sözleri ile anlatması istenmelidir. Hastanın kendiliğinden söylenmiş sözleri de gözlemin önemli bir kısmını teşkil ettiğinden, kesilmemeli, dinlenmelidir.

Semptomların gün içindeki değişimi göz önüne alınarak, görüşme her zaman belli bir saatte yapılmalıdır (örneğin 08:00-09:00 arası).

Ölçek yarı-nicelikseldir (semi-quantative). Tanısal bir araç olarak değil, klinik durumun şiddetini saptamak amacıyla geliştirilmiştir. Aynı hastada belli aralıklarla tekrar uygulanması durumunda, daha önceki değerlendirmeler dikkate alınmamalıdır. Görüşmecinin önünde ve elinde daha önceki değerlendirmeler asla bulunmamalıdır. Hastaya, daha önceki görüşmeden bu yana ne değiştiği değil, son haftada neler olduğu sorulmalıdır.

Her şıkta, her ölçek düzeyi daha alt düzeyleri de kapsar (örneğin düzey β, her zaman düzey 2 ve 1'i de kapsar)

Eğer bir şık yoksa, skor 0'dır.

Ölçek düzeyleri şu şekilde tespit edilir:

1. **Anksiyeteli Mizaç**

   Bu şık, gelecek konusunda belirsizlik duygusunu kapsar. Endişeden, güvensizlik, irritabilite, beklenti hissi ve dehşet duygusuna kadar uzanan bir genişliği vardır.

   0: Hasta her zamankine göre daha az / daha çok güvensiz veya huzursuz değildir.

   1: Hastanın her zamankinden daha güvensiz veya huzursuzolduğu kuşkuludur.

   2: Hasta daha açık olarak, kontrolde zorlandığı bir anksiyete, beklenti veya irritabilite durumunda olduğunu söyler. Ancak durum hastanın güncel yaşamını etkileyecek boyutta değildir.

   3: Anksiyete veya güvensizlik zaman zaman daha şiddetlidir ; endişeler gelecekte olabilecek büyük yaralanmalar ve zararlar üstünde yoğunlaşmaktadır. Örneğin panik atakları, ağır dehşet duygusu olmaktadır. Zaman zaman hastanın yaşamını etkilemektedir.

   4: Dehşet duygusu, hastanın yaşamını belirgin derecede etkileyecek boyutlardadır.

2. **Gerilim**

   Bu şık, gevşeyememe, sinirlilik, bedensel gerilimler, titreme ve huzursuz yorgunluk durumlarını kapsar.

   0: Hasta her zamankine göre daha az veya çok gerilimli değildir.

   1: Hasta her zamankinden daha sinirli ve gergin olduğunu belirtmektedir.

   2: Hasta gevşeyemediğini, iç huzursuzluk ile dolu olduğunu ve bunu kontrolde zorlandığını açıkça belirtir. Ancak bu durum gündelik yaşamını çok etkilemez.

3: İç huzursuzluğu ve sinirlilik hastanın günlük çalışmasını zaman zaman etkileyecek derecede veya sıklıktadır.

4: Gerilimler ve huzursuzluklar hastanın yaşamı ve işine her zaman etki etmektedir.

3. Korkular

Hastanın kendisini belirli durumlarda bulduğu zaman ortaya çıkan bir anksiyete çeşidi. Örneğin açık veya kapalı alanlar , kuyruğa girmek, otobüse veya trene binmek. Hasta bu durumlardan kaçınma ile rahatlar. Önemli olan, bu değerlendirme anında, her zamankine göre, bu aralarda daha fazla fobik anksiyete olup olmadığını saptamaktır.

0: Yok

1: Varsa da şüpheli

2: Hastada fobik anksiyete vardır, ama onunla mücadele edebilmektedir.

3: Hastanın fobik anksiyetesi ile mücadele etmesi ve onu yenmesi zorlaşmıştır. Dolayısıyla da hastanın gündelik yaşamına ve işine etkili olmaya başlamıştır (belli bir derecede).

4: Fobik anksiyete hastanın gündelik yaşamını ve işini açıkça etkilemektedir .

4. Uykusuzluk

Bu şık hastanın, uyku süresi (24 saatteki uyku saati), uyku derinliği (yüzeysel ve bölünmüş uyku / derin ve sürekli uyku) konusundaki öznel deneyimlerini kapsar. Puanlama son üç gece üzerinden yapılır. Hipnotik ve sedatif kullanımı göz önüne alınmamalıdır.

0: Her zamanki uyku süresi ve derinliği

1: Uyku süresi şüpheli bir şekilde veya hafifçe azalmıştır (örneğin uykuya dalmada zorluklara ikincil), ama uyku derinliğinde değişiklik yok.

2: Uyku derinliğinde de azalma vardır, uyku daha yüzeyseldir. Uyku bütün olarak bozulmuştur.

3: Uyku derinliği kadar uyku süresi de değişmiştir. Bölünmüş uyku süreleri toplamı 24 saatte birkaç saati geçmez.

4: Burada uyku süresini saptamak zordur, zira uyku o derecede yüzeyseldir ki, hasta kısa uyuklama, kestirme dönemlerinden söz eder.

5. Entellektüel (kognitif)

Bu şık yoğunlaşma, güncel olaylar hakkında karar verme ve hafıza güçlüklerini kapsar.

0: Hastanın her zamankinden fazla / az hafıza ve / veya yoğunlaşma güçlüğü yoktur.

1: Hastanın yoğunlaşma ve / veya hafıza güçlükleri olduğu kuşkuludur.

2: Hastanın günlük rutin çalışmasına yoğunlaşması büyük bir çaba ile bile zordur.

3: Yoğunlaşma, hafıza ve karar vermede daha belirgin güçlükler, örneğin bir makaleyi okumada veya bir TV programını sonuna kadar izlemede zorlanma. Yoğunlaşmada azalma veya hafıza zaafları görüşmeyi açıkça etkilememişse, 3 puan verin.

4: Hasta görüşme anında yoğunlaşma ve/veya hafıza ve/veya karar vermede güçlükleri olduğunu göstermişse.

6. Depresif mizaç

Bu şık hüzün, ümitsizlik, depresyon ve çaresizliğin verbal ve nonverbal iletilmesini sağlar.

0: Doğal mizaç

1: Hastanın her zamankinden daha ümitsiz veya hüzünlü olup olmadığı kuşkuludur , örneğin hasta her zamankinden daha depresif olduğunu muğlak bir şekilde ifade etmektedir.

2: Hasta can sıkan deneyimlerle daha açık bir şekilde uğraşmaktadır, ama hala ümitsiz veya çaresiz değildir.

3: Hasta depresyon ve / veya ümitsizliğin açık nonverbal belirtilerini göstermektedir .

4: Hastanın ümitsizlik veya çaresizlik konularındaki atıfları veya aynı konudaki nonverbal işaretleri görüşmeyi kaplamakta ve hastanın dikkati bunlardan uzaklaştırılamamaktadır .

7. Somatik (muskuler)

Bu şık güçsüzlük, sertlik, gerçek ağrıya kadar varan sızıları kapsar. Bu duyular yaygın olarak az çok kas sistemine lokalizedir, örneğin çene ağrısı veya boyun ağrısı.

0: Hasta her zamankine göre kaslarında daha az / çok sızı veya sertlik hissetmez.

1: Hasta, kaslarında her zamankine göre daha fazla sızı veya sertlik hissetmektedir.

2: Semptomlar ağrı niteliği kazanmıştır.

3: Kas ağrısı belli bir dereceye kadar hastanın günlük işini ve yaşamını etkilemektedir.

4: Kas ağrıları çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açık olarak etkilemektedir.

8. Somatik (duygusal)

Bu şık artmış yorulabilirlik ve güçsüzlüğü kapsar; duyuların gerçek fonksiyonel bozukluklarına kadar uzanır. Tinnitus, görme bulanıklığı, sıcak / soğuk basmaları ve karıncalanmalar buna dahildir.

0: Yok.

1: Hastanın söz ettiği basınç veya karıncalanma semptomlarının (örneğin kulaklarda, gözlerde veya ciltte) her zamankinden daha fazla olduğu kuşkuludur.

2: Kulaklardaki basınç hissi çınlamaya, gözlerdeki görme bozukluklarına, cildteki ise karıncalanma ve batmalara dönüşmüştür.

3: Genelleşmiş semptomlar hastanın günlük yaşamını ve işini bir dereceye kadar etkilemektedir .

4: Genelleşmiş duyusal semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir .

9. Kardiovasküler semptomlar

Bu şık, taşikardi, çarpıntılar, basınç hissi, göğüs ağrısı, damarlarda zonklama hissi ve bayılma hislerini kapsar.

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Kardiyovasküler semptomlar mevcut, ama hasta semptomları hala kontrol edebilmektedir.

3: Hasta kardiyovasküler semptomları kontrol etmede zorlanmakta, dolayısıyla bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir .

4: Kardiyovasküler semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir .

10.Solunum semptomları

Bu şık, boyun ve göğüste sıkışma veya kasılma, boğulma hissi ve iç çekerek solumaya kadar varan dispne duygularını kapsar.

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Solunum semptomları var, ama hasta halen semptomları kontrol edebilmektedir.

3: Hasta solunum semptomlarını kontrol etmede zaman zaman güçlük çekmekte, dolayısı ile bu semptomlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir .

4: Solunum semptomları çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkilemektedir .

11.Gastrointestinal semptomlar

Bu şık yutkunma zorlukları, midede fenalık hissi, dispepsi, mide yanması, yemeklerle ilgili abdominal ağrılar, doluluk, bulantı, kusma, mide gurultusu ve diareyi kapsar.

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu (ya da hastanın her zamanki gastrointestinal duyularından farklı olduğu kuşkulu).

2: Yukarıda söz edilen abdominal semptomlardan bir veya bir kaçı var, ama hasta halen semptomları kontrol edebiliyor.

3: Hasta gastrointestinal semptomları kontrolde zaman zaman zorlanmakta, dolayısıyla semptomlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir , örneğin barsak kontrolünü kaybetme eğilimi.

4: Gastrointestinal semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler , örneğin barsak kontrolünü kaybetme.

12.Genitoüriner semptomlar

Bu şık, idrarın daha sık ve sıkıştırarak yapılması, menstrüel düzensizlikler, anorgazmi, disparöni, prematür ejakülasyon, ereksiyon kaybı gibi nonorganik ve psişik semptomları kapsar.

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu (ya da hastanın her zamanki genitoüriner semptomlardan farklı olduğu kuşkulu).

2: Yukarıda söz edilen genitoüriner semptomlardan bir veya daha fazlası var ama hastanın günlük yaşamı ve işini etkilememektedir .

3: Hastada yukarıda söz edilen genitoüriner semptomlardan bir veya daha fazlası vardır ve bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkiler , örneğin idrarını tutamama eğilimi.

4: Genitoüriner semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler , örneğin idrarını tutamama.

13.Otonomik semptomlar

Bu şık ağız kuruluğu, kızarma, solma, terleme ve sersemliği kapsar.

0: Yok.

1: Varsa da kuşkulu

2: Yukarıda söz edilen otonom semptomlardan bir veya daha fazlası var, ama hastanın günlük yaşamı ve işini etkilememektedir. .

3: Hastada yukarıda anlatılan otonom semptomlardan bir veya daha fazlası vardır ve bunlar hastanın günlük yaşamı ve işini belli bir derecede etkilemektedir.

4: Otonom semptomlar çoğu zaman vardır ve hastanın günlük yaşamı ve işini açıkça etkiler.

14.Görüşme sırasındaki davranış

Bu şık görüşme anındaki davranışa temellenir. Hasta nasıl görünmüştür: Gergin, sinirli, ajite, huzursuz, titrek, sık sık soluyan veya terleyen bir görünümde miydi?

Bu tarz gözlemlere dayanarak global bir değerlendirme yapılır:

0: Hasta anksiyeteli görünmemekte.

1: Hastanın anksiyeteli olduğu kuşkuludur.

2: Hasta orta derecede anksiyetelidir.

3: Hasta açıkça anksiyetelidir.

4: Hasta anksiyeteyle kaplıdır, örneğin bütün bedeni titremektedir.

Derecelendirme:

0-5 : Anksiyete yok

6-14 : Minör anksiyete

>15 : Majör anksiyete

Ek-7. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi

PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ

(İLK 4 SORU ARAŞTIRMACI DOKTOR TARAFINDAN DOLDURULACAK!!!)

Aşağıdaki sorular, yalnızca geçen aylki uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?.....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? .....
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) .....

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

5a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5c. Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3.Haftada üç veya daha fazla

5f. Aşırı derecede üşüdünüz.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5h. Kötü rüyalar gördünüz.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5i. Ağrı duydunuz.
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

5j. Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?
0. Çok iyi 1. Oldukça iyi 2. Oldukça kötü 3. Çok kötü

7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
0. Geçen ay boyunca hiç 1. Haftada birden az 2. Haftada bir veya iki kez 3. Haftada üç veya daha fazla

9. Geçen ay, bu durum (uyku problemi) işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
0. Hiç problem oluşturmadı
1. Yalnızca çok az problem oluşturdu
2. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
3. Çok büyük bir problem oluşturdu

Ek-8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

İsim: _____ Tarih: _____

1. Lütfen su andaki (ör., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin ŞİDDETİNİ değerlendiriniz.

	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
a) Uykuya dalmakta güçlük:	0	1	2	3	4
b) Uykuyu sürdürmekte güçlük:	0	1	2	3	4
c) Çok erken uyanma problemi:	0	1	2	3	4

2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memnuniyetsizsiniz?

Çok memnun	Memnun	Nötr	Memnun değil	Hiç memnun değil
0	1	2	3	4

3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (ör., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle engelleyici değil	Biraz engelleyici	Oldukça engelleyici	Çok engelleyici	Çok fazla engelleyici
0	1	2	3	4

4. Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle fark edilemez	Biraz fark edilebilir	Oldukça fark edilebilir	Çok fark edilebilir	Çok fazla fark edilebilir
0	1	2	3	4

5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

Kesinlikle endişelendirmiyor	Biraz endişelendiriyor	Oldukça endişelendiriyor	Çok endişelendiriyor	Çok fazla endişelendiriyor
0	1	2	3	4

Puanlama/Yorumlama Yönergesi:

Yedi maddenin puanlarını toplayınız (1a+1b+1c+ 2+3+4+5) = _____

Toplam puan 0-28 arasında değişmektedir.

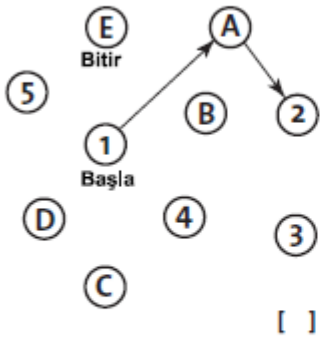
0-7 = Klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk
8-14 = Uykusuzluk (insomnia) alt eşiği
15-21 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Orta düzeyde şiddetli)
22-28 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Şiddetli)

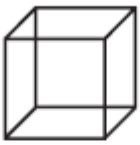
Ek-9. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim: Protokol:
Eğitim: Test Tarihi:
Cinsiyet: Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER — PUAN





Küp Kopyalama

[ ] [ ]

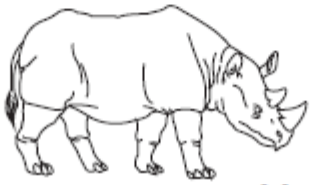
SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)

Çevresi [ ] Rakamlar [ ] Kollar [ ] __/5

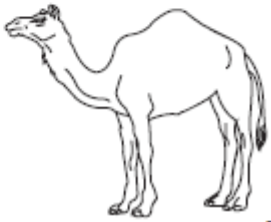
ADLANDIRMA



[ ]



[ ]



[ ] __/3

BELLEK

Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin, İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun

	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1.deneme						
2.deneme						

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 __/2

Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B __/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 çıkarma: 1 puan, 0 doğru 0 puan. __/3

LİSAN

Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [ ]
Köpekler odadayken kedi hep kanepenin altında saklanırdı. [ ] __/2

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 __/2

GEÇİKMELİ HATIRLAMA

	Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
SEÇMELİ	Kategori ipucu						
	Çoklu seçmeli ipucu						

__/5

YÖNELİM

[ ] Gün [ ] Ay [ ] Yıl [ ] Gün adı [ ] Yer [ ] Şehir __/6

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30

TOPLAM __/30

Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz

Ek-10. Memnuniyet Anketi

MEMNUNİYET ANKETİ

Çalışmanın kalitesini değerlendirmek için ilk tedavi aşamasındaki **ilk ve son TBS seansının sonunda** bir tedavi sonrası geri bildirim anketi uygulanacak. 1) "laboratuvara gelirken hoş karşılandığınızı hissettiniz mi?", 2) "tedaviden önce her şey size iyice açıklandı mı?", 3) "çalışmaya gelirken ne bekleyeceğinizi bildiğinizi hissettiniz mi?", 4) "deneyimi daha iyi hale getirmek için nasıl iyileştirebiliriz?" gibi soruları içerecektir.

Katılımcılar bu soruları "hiç", "küçük ölçüde", "nötr", "orta derecede" veya "yüksek derecede" olarak değerlendirmektedir. Bu anketler sırasında veya herhangi bir çalışma ziyareti sırasında kaydedilen herhangi bir advers olay varsa, bunları kaydedecek ve REB'e bildireceğiz.

	Hiç	Az	Nötr	Orta	Yüksek
1. TMS'ye gelirken hoş karşılandığınızı hissettiniz mi?					
2. Tedaviden önce her şey size iyice açıklandı mı?					
3. TMS'ye gelirken ne bekleyeceğinizi bildiğinizi hissettiniz mi?					
4. Tedavi sürecini daha iyi hale getirmek için süreci nasıl iyileştirebiliriz?					

Ek-11. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması
Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç Dr. Ömer Faruk UYGUR
Diğer Araştırıcıların Adı: Araş. Gör. Dr. Hakan Emre BABACAN
Destekleyici: Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü

‘‘Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Hızlandırılmış Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Bilateral Teta Patlaması ile Unilateral Teta Patlaması Etkinliğinin Karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde depresyon hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Doç. Dr. Ömer Faruk Uygur sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu çalışmanın amacı, rTMS'nin, teta patlama stimülasyonunun (TBS) olarak uygulandığında tedaviye dirençli depresyonda etkinliğini araştırmaktır.
- Çalışmaya en az 60 hasta alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Sol ve sağ dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), 5 santimetre kuralı ile kafa derisi ölçümleri kullanılarak bulunması planlandı. Hastaların randomize olarak iki farklı gruba ayrılması; paralel ve çift-kör gruplar halinde işlemlerinin sürdürülmesi planlandı. Hastanın klinik değerlendirmesini yapan ve TMS’yi uygulayan hekimler farklı kişilerden oluşturulacaktır. Hastanın klinik değerlendirmesini yapan doktor hangi hastaya hangi protokolün uygulanacağını bilmeyecektir. Hastalarda kendilerine hangi protokolün uygulandığını bilmeyecektir. Hastaların hangi gruplarda yer alacağına kura yöntemi ile karar verilecek ve TMS protokollerini uygulayan hekim hastalara hangi protokol uygulanacağını bilecektir. Her iki grubunda kendilerine uygulanan protokoller ile ilgili birbirlerine aktarımda bulunmalarını engellemek amacıyla hastalar bağımsız olarak tedaviye alınacak ve bekleme koridorunda aynı anda olmamalarına dikkat edilecektir.

2 hafta boyunca hafta içi 5 gün, günde 5 seans olmak üzere toplam 50 seans TMS uygulanacaktır. Her seans arası en az 30 dakika dinlenme süresi olacaktır. Uygulanacak bir seans önce sol DLPFK’e %90 motor eşiğinde 1800 atım içeren yüksek frekanslı (5 Hz) aralıklı teta patlaması (iTBS) ardından sağ DLPFK’e %80 motor eşiğinde düşük frekanslı (1 Hz) 600 atım içeren sürekli teta patlaması (cTBS) protokolünü içermektedir.

Klinik değerlendirmede TMS uygulaması başlamadan önce, 1, 2, 4, 8. ve 12. hafta olmak üzere 6 kez Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Montgomery-Asperg Depresyon ölçekleri uygulanacaktır. Bunun yanında depresyon hastalarında bozulması muhtemel "dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim" gibi süreçleri ölçmek amacıyla Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testi uygulanacaktır. Ayrıca Hamilton Anksiyete Ölçeği, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, TMS yan etki formu, Tedaviden Memnuniyet Anketi, Yaşam Kalitesi Ölçekleri uygulanacaktır.

Araştırma süresi 14 hafta sürecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Yorgunluk
2. Tedavi bölgesinde/yüz kaslarında rahatsızlık
3. Baş ağrısı
4. Mide bulantısı
5. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Depresyon dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenidir ve her yıl yaklaşık 800.000 intihar meydana gelmektedir. Güvenli, tolere edilebilir, hızlı etkili, dayanıklı ve etkili yeni antidepresan tedavilerine ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaca cevap vererek, tıp literatürüne katkı sağlayarak evvela şahsınıza sonra topluma fayda sağlamak.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Hakan Emre BABACAN
GÖREVİ : Yardımcı Araştırmacı
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Hakan Emre BABACAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar

getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hakan Emre BABACAN (telefon: ve adres: Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı) 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*