



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DEPRESYON HASTALARINDA TMU TEDAVİSİNE OLUMLU
YANIT VERENLER İLE OLUMLU YANIT VERMEYENLERİN
QEEG VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

Masum AYDİN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DEPRESYON HASTALARINDA TMU TEDAVİSİNE OLUMLU
YANIT VERENLER İLE OLUMLU YANIT VERMEYENLERİN
QEEG VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

Masum AYDİN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Anabilim Dalı : Nörobilim Anabilim Dalı
Program : Nörobilim
Öğrenci No : 174202043
Öğrenci Adı Soyadı : Masum AYDIN

Depresyon Hastalarında TMU Tedavisine Olumlu Yanıt Verenler İle Olumlu Yanıt Vermeyenlerin QEEG Verilerinin İncelenmesi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 16/01/2020 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Korkut ULUCAN
(Marmara Üniversitesi)

İmza



Danışman : Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe BALLI ALTUĞLU
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



ONAY

Bu tez yukarıdaki Jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu' nun
..... tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

DEPRESYON HASTALARINDA TMU TEDAVİSİNE OLUMLU YANIT VERENLER İLE OLUMLU YANIT VERMEYENLERİN QEEG VERİLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmanın amacı QEEG verileri üzerinde istatistiksel hesaplamalar yapmak suretiyle TMU tedavisine olumlu yanıt veren ve olumlu yanıt vermeyen depresyon hastaları arasında bir farklılığın olduğunu veya olmadığını ortaya koymaktır. Depresyon hastalığına yönelik tedavi çeşitliliğinin olduğu ve tüm grupların aynı tedavi yöntemine cevap vermedikleri bilinmektedir. TMU da bu tedavi olanaklarından bir tanesidir. Son yıllarda QEEG verileri üzerinde yapılan istatistiksel hesaplamalar ile bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalık gruplarının ayırt edilmesinde ve tedavi seyrinin takibinde yardımcı bir araç olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada da literatür bilgileri dikkate alınarak bu yöntemin az sayıda çalışılmış major depresyon hastaları ve Transkraniyel Manyetik Uyarım tedavisi üzerinde ayırt ediciliğini araştırmak olmuştur. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, Depresyon tanısı almış, en az iki hafta önce psikotropik ilaçları kesilmiş, Hamilton depresyon ölçeğinden en az 14 puan almış dirençli hasta grubundan oluşmaktadır (n=71). Hastalara tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa, klinik değerlendirme, Hamilton depresyon ölçeği uygulanmış ve QEEG verileri alınmıştır. TMU tedavisi toplam 3 hafta ve 20 seans tan oluşmuştur. Quantitative Elektro Ensefolografi verileri 6 elektrottan (Fp1, Fp2, F3, F4, F7 ve F8) gelen teta ve delta frekans bantlarından elde edilmiştir. Elde edilen verilerin kordans değerleri hesaplanarak istatistiksel analize uygun hale getirilmiştir. İstatistiksel analiz için, tedaviye olumlu yanıt verenler vermeyenlerin arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığının gözlemlenmesi için bağımsız örneklem *t* - testi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda anlamlı farklılığı ortaya koyan ve koymayan bant- elektrot ikilisi için $\alpha = 0.05$ değeri ölçüt alınmış ve gruplar arası farklılığı işaret edenler ise $p < 0.05$ sonucu veren girişler olarak kaydedilmiştir. Buna göre, major depresyon tanısı almış hastaların TMU tedavisi öncesi delta ve teta frekans bantları için 6 elektrottan elde edilen kordans değerlerinin analizinde tedaviye olumlu yanıt verenler olumlu yanıt vermeyenler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulgulanmıştır. Bu sonuçlara göre; Fp1, Fp2, F3 ve F7 elektrotları ayırt edici özelliğe sahiptir. F4 ve F8 elektrotları ise ayırt edici özelliğe sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: QEEG, Depresyon, TMU, Bağımsız Örneklem *t* Testi

ABSTRACT

THE ANALYSIS OF QEEG DATA OF DEPRESSION PATIENTS WHO RESPONDED POSITIVELY AND DID NOT RESPONDED POSITIVELY TO TMS TREATMENT

The aim of this study is to determine whether there is a difference between depression patients who responded positively and did not responded potively to TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) treatment by making statistical calculations on QEEG (Quantitative Electro Encepholography) data. It is known that there is various treatment for depression and the all groups do not respond same treatment. TMS is one possibility of the these treatment. The last statistical calculations on QEEG data have been shown to be supportive in differentiating many neurological and psychiatric disease groups and treatment process. While considering literature, the research was aimed to investigate the distinctive effect of this method on patients with major depression and Transcranial Magnetic Stimulation therapy. Participants of study consisted of resistant patients with MD (major depression), leaved off psychotropic medication at least two weeks ago and at least 14 points on the Hamilton depression scale (n=71).. TMS treatment consisted of 3 weeks and 20 sessions. Quantitative Electro Encepholography data were acquired from theta and delta frequency bands from 6 electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, F7 ve F8). The cordance values the acquired data were calculated and appropriated for statistical analysis. For statistical analysis, independent sample t-Test was used to observe there was a significant difference between patients who responded positively and who did not to treatment. At the end of the study, the criteria for band electrode duo that showed significant difference and did not was taken as $\alpha=0.05$ value, indicating difference between the groups were recorded as $p<0.05$. The study was presented a significant difference between patients who with major depression and responded positively to treatment and those who did not to treatment. According to these results, the Fp1, Fp2, F3 ve F7 electrodes have different feature. The electrodes of F4 and F8 are not differentiable.

Key Words: QEEG, Depression, TMS, Independent Sample t-Test

TEŐEKKÖR

Akademik hayatımın hem ders sürecinde hem de tez sürecinde bilgisini tüm cömertliği ile paylaşan, mütevazı ve insani ilgisini hissettiren çok kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Türker Tekin ERGÖZEL' e, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen biricik annem ve babama, tez süreci boyunca destekçim olan Dr. Orhan KAYA' ya, tez sürecinde ilk adımları tüm naifliği ile izah eden çok kıymetli hocam Uz. Psk. Bernis SÖTÖBAŐI' na, teknik desteklerinden dolayı Roza YAZMACI ve Jiyan AY' a,

Hayatıma dokundukları için saygı, sevgi, minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Masum AYDİN

BEYAN FORMU

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



..../..../ 2020

Masum AYDIN

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
SİMEGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Depresyon	4
2.1.1. Depresyon tanımı	4
2.1.2. Depresyonun tarihçesi	4
2.1.3. Depresyonun tanılama kriterleri	6
2.1.4. Depresyonun nedenleri	7
2.1.5. Depresyonun epidemiyolojisi	12
2.1.6. Depresyonun seyri ve tedavi yöntemleri	12
2.2. TMU	14
2.2.1. TMU tanımı	14
2.2.2. TMU tarihçesi	14
2.2.3. TMU ile İlgili temel bilgiler	16
2.2.4. TMU kullanım alanları ve güvenliği	21
2.3. EEG	22
2.3.3. EEG kullanım alanları	26
2.3.4. QEEG (Quantitative Elektro Ensefografi)	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Katılımcılar	29
3.2. QEEG Kaydı ve Kordans (Cordance) Hesaplama	29
3.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntem	30
4.BULGULAR	32

5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7.KAYNAKLAR.....	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. TMU' nun çalışma prensipleri.....	16
Şekil 2. Sekiz şekilli ve yuvarlak coil çeşitleri.....	17
Şekil 3. Koillerin etki alanları.....	18
Şekil 4. Motor eşiğin belirlenmesi.....	20
Şekil 5. Uluslararası 10-20 sistemi.....	23
Şekil 6. Alfa Dalga Şekli.....	25
Şekil 7. Beta Dalga Şekli.....	25
Şekil 8. Delta Dalga Şekli.....	25
Şekil 9. Teta Dalga Şekli.....	25
Şekil 10. T istatistiği formülü.....	30

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Dalga tipleri ve frekans özellikleri.....	24
Tablo 2. Delta Frekans Bandı için Bağımsız Örneklem t Testi sonuçları.....	32
Tablo 3. Teta Frekans Bandı için Bağımsız Örneklem t Testi sonuçları.....	32



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. Barker ve Farady.....15

Resim 2. Klinik uygulamalarda kullanılan TMU cihazı.....21



SİMEGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	: Amniyotrofik Lateral Skleroz
EEG	: Elektro Ensefografi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
BDNF	: Brain- Derived- Neurotrophic- Factor
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
HPT	: Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid
HPG	: Hipotalamik- Hipofizer- Growth Hormon
MD	: Major Depresyon
ME	: Motor Eşik
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PB	: Panik Bozukluk
TMS	: Transkraniyel Manyetik Stimülasyon
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
QEEG	: Quantitative Elektro Ensefografi

1.GİRİŞ

Depresyon, insanlık tarihi kadar eski olup ve neredeyse her dönemde depresyon ile ilgili açıklamalar bulmak mümkündür. Önem arz eden duygu durum merkezli bir ruh sağlığı sorunu olan depresyonun etiyolojisi ve ne olduğuna dair bilgiler yıllar içinde farklı bakış açıları ile günümüze kadar bir dizi değişiklikler göstererek gelmiştir. Bunlardan ilki sayılabilecek nitelikte olan Hipokrat' ın vücut sıvıları teorisi olarak görülmektedir. İbn-i Sina' nın Kişilik özelliklerinin İnsan ruhsallığı üzerindeki etkisi tezi depresyona bakış açısının farklı bir göstergesidir (Oral, 2007). Rönesans' la birlikte Avrupa' da dominant olan biyolojik etkenlerin öne çıkması ile değişik görüşler öne sürülmüş depresyon melankoli kavramı ile ele alınmış ancak J.P. Esquirol' un depresyonu bir duygudurum bozukluğu olarak ele alması depresyona dair ilk modern psikiyatrik açıklama olmuştur. E.Kraepelin' nin Manik – Depresif hastalıklar tanımlaması ile beyne ve kalıtsal özelliklere dikkat çekmekle birlikte ayrıca psikolojik depresyondan söz etmesi daha farklı bir bakış açısının ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (Aydın ve Bozkurt, 2007, s:1329-1512). Freud' un içe yönelen öfke, davranışçı ekolün öğrenilmiş çaresizlik ve bilişsel ekolün olumsuz düşünceler teorileri depresyonun açıklanmasında güncel teoriler olarak görülmektedir. Bir diğer taraftan, gelişen teknoloji ve son yıllarda gelişen beyin araştırmaları, depresyonda bazı beyin bölgeler (prefrontal korteks, anterior singulat korteks vb.) suçlu bölgeler olarak görülmekte, bazı biyogenik aminler (serotonin, dopamin, nöradrenalin vb), genetik faktörler gibi multifaktoriyel açıklamalar dikkate değer olarak görülmektedir (Işık ve ark.,2013).

Günümüze kadar farklılıklar ile değişip gelen depresyon açıklamaları, 1952 yılında yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-I' de Meyer ve Freud' un hissedilen etkisi ile manik-depresif tepki anlatısında, savunma mekanizmaları ruhsal hastalıkların açıklanmasında önemli bir başvuru kaynağı olmuştur (APA, 1952). DSM bir takım değişikliklerle revize edilerek son halini DSM-V olarak almış Depresyon da DSM-V' te duygu durum bozuklukları çatısı altında ele alınıp tanımlanmıştır.

Depresyon fenomeni ile ilgili yukarıda söz edilen değişerek gelen bu gibi farklı açıklamalar, nedensellikler üzerine tedavi yöntemleri geliştirmek, tanılamaya yardımcı araçlar geliştirmek, tedavi gidişatını değerlendirmek ve hangi tedavi yöntemlerinin hangi gruplar üzerinde etkili olabileceğine dair arayışlar günümüzde de bilim insanlarının ve bu

çalışmanın merak konusu olmuştur. Tekrarlayıcı Transkraniyel Manyetik Uyarım (TMU) birçok hastalıkta ve dirençli majör depresyon (MD) hastaları için onay almış ve halen bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Elektroensefolografi (EEG), özellikle epilepsi hastalığının tanısında ve tedavinin izlenmesinde yardımcı bir araç olarak kullanılmakla birlikte artık depresyonda da tanılamaya ve depresyonu ayırt etmede kullanılan yardımcı bir araç olarak dikkat çekmektedir. Özellikle Quantitative Elektro Ensefolografi (QEEG), gözle görülemeyen bazı EEG verilerinin sayısallaştırılarak üzerinde bir takım istatistiksel işlemler yapma olanağı vermesinden dolayı birçok bilimsel çalışmada bazı değişkenler arasında farklılıkları ortaya koyma noktasında ilgi çekici bulunmaktadır. Bunlarla birlikte bir veya birkaç fenomenin açıklanmasına yardımcı olan bu gelişmelerin heyecan verici olması kadar değişkenlerden elde edilen verilerin istatistik yöntemleri aracılığı ile yorumlanabilmesi ayrıca umut verici görülmektedir.

TMU, Michael Faraday' ın (1831) elektromanyetik indüksiyon prensibi keşfine dayanmakta ve bu prensibe göre elektrik enerjisi manyetik alanlara, manyetik alanlar elektrik enerjisine dönüşebilir. Bu prensip üzerinden yola çıkılarak TMU, Barker (1935) tarafından geliştirilip çağdaş bilim dünyasına kazandırılmıştır. Günümüzde TMU bir tedavi olanağı olarak U.S. Food and Drug Administration (FDA) onayı alınmış birçok hastalık için kullanılmaktadır. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), dirençli MD, multiple skleroz (MS), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), panik bozukluk (PB), inme, hareket bozuklukları, amniyotrofik lateral skleroz (ALS), epilepsi bunlar arasında görülmektedir.

EEG, Caton (1875) tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak hayvan denekler üzerinde kullanılmıştır. Berger (1924) tarafından ise insanlar üzerinde kullanılmaya başlanmıştır. EEG Beyin tarafından üretilen elektriksel aktivitenin elektrotlar aracılığıyla kaydedilmesi prensibi ile çalışır. Ağrısız ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Klinik anlamda kullanılmasına Fisher ve Lowenback' ın (1936) EEG dalgaları ve epileptik işaretçilere yönelik incelemeleri öncülük etmiştir (Bora ve ark., 2008). Günümüzde EEG, insan beyninden kaynaklı bir takım patolojileri değerlendirmek tanılamaya yardımcı olmak veya patolojinin seyrini takip etmek için klinik amaçlı kullanılmanın yanı sıra bir dizi farklı alanlarda araştırma amaçlı da kullanılmaktadır. Depresyon, anksiyete bozukluğu, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde EEG' den yararlanılacağı bildirilmiştir (Sutter ve Kaplan, 2017).

QEEG, frekans analizleri ile EEG traselerinin sayısallaştırılması olarak ifade edilmesi yönüyle EEG' nin bir uzantısı sayılabilir. Gözle görülmesi olanaklı olmayan yeni bazı kritik EEG frekans değerlerinin sayısallaştırılarak bir takım istatistiksel karşılaştırmalara olanak vermektedir (Bruce, 2007). QEEG kordans ve koherans değerleri üzerinden yapılan istatistiksel işlemlerin bazı hastalıklarda ayırt edici olduğu çalışmalar tarafından desteklenmiştir. Alzheimer, MD bunlar arasında sayılabilmektedir (Sneddon ve ark., 2006).

Gelişen bilgi ve teknoloji birçok ham verinin elde edilmesini sağlıyor. Bu elde edilen ham verilerin analize muhtaç olması bir gerçeklik olup istatistik biliminin önemini ortaya çıkarmaktadır. İstatistik bilimi elde edilen ham verilerin üzerinde hesaplama ve hesaplamalar sonucu bir takım yorumlar yapma olanağı sunmaktadır. Bağımsız örneklem t-testi bu hesaplamalar içinde önemli analiz yöntemlerinden bir tanesidir. Bu yöntem, bir birinden bağımsız iki örneklem grubunun bağımlı değişkenler açısından gruplar arasından bir farklılığın olup olmadığını ve söz konusu farklılığın anlamlılığını değerlendirmek için kullanılmaktadır (Büyüköztürk, 2019).

Tüm bu açıklamalar, bir veya birden fazla fenomenin açıklanmasında farklı disiplinlerin getirdiği bakış açılarının önemli bir hususu olan multidisipliner yaklaşımın altını çizmektedir. Nörobilimin multidisipliner yaklaşımdaki esnekliği bu çalışmanın ana unsurunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada, tedavi olanakları araştırılan depresyonun tedavi yöntemlerinden birisi olan TMU' nun hangi gruplar (QEEG kordans değerleri analizlerine göre) üzerinde daha etkili olabileceği çalışılmıştır. Bu çalışma yürütülürken QEEG verileri ve İstatistik yöntemleri kullanılmıştır. Bundan yol çıkarak TMU tedavisine olumlu yanıt veren depresyon hastaları ile olumlu yanıt vermeyen depresyon hastalarının QEEG verilerinden elde edilen kordans değerleri arasında anlamlı bir farkın olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

2.1.1. Depresyon tanımı

Depresyon kavramı köken olarak latince “depressus” tan “alçakta olmak, bastırmak” tan gelmektedir. Çökkün ruh hali, kederli, dış dünyaya karşı ilgi azlığı, bireysel ve sosyal aktivitelerde belirgin oranda azalma olarak tanımlanan, duygusal yaşantıyı işaret etmek için kullanılmaktadır. Depresyon, duygu durum bozukluklarının klinik görünümünün belirleyicisi olan sendromlardan bir tanesidir. Söz konusu duygu durumundaki bu gibi değişiklikler birçok zorlayıcı yaşam olayına karşı verilen tepkilerdir. Ancak bunun gibi tüm duygular depresyon olarak tanımlanmamalıdır. Bunun gibi duygular depresyonda süreklilik arz etmekle birlikte kişinin iş ve sosyal hayatını bozucu etkiye sahiptir (Işık ve ark, 2013).

Klinik olarak depresyon DSM-V’ te duygu durum bozuklukları çatısı altında yer almakta olup çökkün duygu durum, ilgi/istek azlığı ve etkinliklerden zevk alamama, belirtilerinden birinin bulunduğu ve bu belirtilerin yanı sıra değersizlik ve suçluluk düşünceleri, enerji azalması, yineleyici ölüm düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk ya da aşırı uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı veya aşırı iştah ve kilo alımı belirtilerinden birkaçının varlığının olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. YAZICI, (2007).

2.1.2. Depresyonun tarihçesi

Depresyon eski çağlardan günümüze değin birçok düşünce ve bilim insanının hem merak hem de araştırma konusu olmuş ve depresyon ile ilgili açıklamalar günümüze kadar değışerek gelmiştir. Bu açıklamalar gerek nedensellik gerekse tanımlama biçimleri açısından biyolojik ve psikolojik belirteçler olarak farklı şekillerde ele alınmıştır.

Hipokrat M.Ö. 400’ lü yıllarda depresyonu tanımlarken duygudurum ile beden sıvıları arasındaki ilişkiye dikkat çekerek dört (hafifkanlı, ağırkanlı, kara sevdalı, sinirli) farklı mizaç tanımlaması yapmıştır. Depresyonu da melankoli (melan=kara, cholé=safra) kavramı ile açıklamıştır.

Hipokrat'ın açıklaması Helenistik dönem hekimleri tarafından benimsenerek gelmiştir. Galen M.S.100' lü yıllarda melankoli ile ilgili fizyolojik ve çevresel faktörleri dikkate alarak, korku, depresyon, hayattan keyif alamama ve insanlardan nefret etme şeklinde tanımlamıştır. İbni Sina ise Ruhsal yapıların beyin fonksiyonundan etkilendiğini ve kişilik özelliklerinin etkisinden söz etmiştir. Oral, (2007, s.: 3-15). Avrupa' da rönensans ile birlikte biyolojik etkenler önem kazanmaya başlamış ve Robert Burton 1621' de melankoli değerlendirmesinde nedensiz melankoli, aşk melankolisi, ve yası irdeleyerek nedenselliğe işaret etmiştir. İlk modern Psikiyatri açıklaması ise Jean Philippe Esquirol'un depresyonun birçok türünü ve ilintili paranoid psikozların zemininde öncelikle bir duygudurum bozukluğu fikrini ileri sürmesi ile olmuştur. O döneme kadar melankoli bir tür delilik olarak açıklanıyordu. "Duygulanım Bozukluğu" terimi ise ilk defa Henry Maudsley (1835-1918) tarafından kullanılmıştır. 1850'lerde Jean- Pierre Falret ise sirküler delilik söylemini manik ve depresif uçlar için kullanmıştır. Hem manik hem de depresif kutupları sirküler delilik ifadesiyle tanımlamıştır. Aydın ve Bozkurt, (2007, s.: 1329-1512). Melankoli kavramı yerine ruhsal düşkünlük, hareket azlığı, insiyatif, cesaret azlığı ve karamsar düşüncelere meyil anlamına gelen "mental depresyon" kavramını ise Delasiauve (1860) kullanmıştır. Yetkin ve Özgen, (2007).

Emil Kraepelin 1899-1915 yıllarında bir dizi çalışma sonucunda manik depresif hastalıklar başlığı altında melankoli ve mani formlarını birleştirmiştir. Ayrıca bu hastalığın kalıtsal olup beyin fonksiyonlarında bir takım değişiklikler sonucu oluştuğunu bildirmiştir. Öte yandan manik depresif bozukluğa ek olarak psikolojik depresyondan söz etmiş ancak bunun nedenin açıklarken biyolojik değil çevresel etkenlerin rolü olduğunu ileri sürmüştür. 1957 yılında Karl Leonard, 1966'da Jules Angst, 1966'da Carlo Peris, 1969'da George Winokur, Paula Clayton ve Theodore Reich mani veya hipomani ataklarının olmadığı tek uçlu depresyondan söz etmişlerdir. Adolf Meyer (1866-1950) döllelenmeyle beraber depresyon veya mental bozuklukların gelişiminde yapısal, biyolojik ve çevresel etmenler olmak üzere birtakım faktörün yaşam olayları ile birleşerek katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür ve bunun için psikobiyoloji kavramını kullanmıştır. Günümüzde depresyon kavramının üzüntü, uyum bozukluğu, klinik depresyon, iki uçlu bozukluk gibi birçok alanda kullanılması Meyer' in katkısı ile olmuştur. Aydın ve Bozkurt, (2007).

1952 yılında yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-I'de Meyer ve Freud'un hissedilen etkisi ile manik-depresif tepki anlatısında,

savunma mekanizmaları ruhsal hastalıkların açıklanmasında önemli bir başvuru kaynağı olmuştur (APA, 1952). 1968’ de yayınlanmış olan DSM-II’de, psikotik depresyon ve depresif nevroz kategorilerini içermekle birlikte manik-depresif hastalığın bir tepki olmaktan çok biyolojik faktörlerle açıklanmaya başlanmış (APA, 1968). 1970’lerde, Feigner ve Spitzer’in belirti bulguları, tanımlama, tanı koymak için dahil etme ve dışlama kriterlerini getirme çabası ile 1980 yılında DSM-III ortaya çıkmıştır (APA,1980). Böylece duygu durum bozukluklarına günümüzdeki bakış açısının oluşmasını başlatmıştır. Yazıcı, (2007). Günümüzdeki yeni yaklaşım psikanalitik, bilişsel ve davranışçı gibi birçok yaklaşımları birleştirerek psikolojik ve biyolojik yaklaşımlara arasında ilişki kurmaya çalışmaktadır. Özellikle son yıllardaki teknolojik gelişmelerin de sağladığı katkı ile genetik, beyin biyokimyası, elektrofizyoloji ve görüntüleme alanlarındaki çalışmalar ruhsal bozuklukların ve depresyonun tanımlanmasında yeni bir boyut kazanmıştır. Yetkin ve Özgen, (2007). Bu açıdan bakıldığında 1980’de yayınlanan DSM-III ve 1987 yılında yayınlanan DSM-III-R’de araştırmalara dayalı tanı ölçütlerine ağırlık verildiği görülmektedir. 1994’de DSM-IV yayınlanmış ve 2000 yılında revize edilmiştir. 2013 yılında ise ülkemizde de yaygın bir biçimde kullanılan DSM-5’ te “Duygudurum Bozuklukları” başlığı altında farklı depresyon tiplerine ve tanı kriterlerine yer verilmiştir (APA, 2013).

2.1.3. Depresyonun tanılama kriterleri

Major depresif bozukluk (MDB), DSM V’ e göre daha önceki işlevsellik durumunda değişimin olduğu; ilgi kaybı, çökkün duygu durumu ve zevk almama gibi en az beş belirtinin iki hafta boyunca devam etmesi, bu belirtilerin toplumsal ve iş hayatında işlevselliği olumsuz yönde etkilemesi olarak tanımlanmaktadır (APA.,2013) . Amerikan Psikiyatri Birliğinin tanılama sistemi olan DSM en sık kullanılan tanılama sistemidir.

2.1.4. Depresyonun nedenleri

Depresif bozukluğun nedenleri kesin olarak bilinmemekle birlikte bir biriyle ilişkili olduğu düşünülen birden fazla neden sıralanmaktadır. Bunlar genel olarak; biyolojik, genetik ve psikososyal nedenler şeklinde ele alınmaktadır (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

2.1.4.1. Biyolojik etkenler

2.1.4.1.1. Biyojenik aminler

Depresyonun nedenleri arasında özellikle beyinde bulunan nörotransmitterlerin fonksiyonlarındaki bozuklukların üzerinde durulmaktadır. Bu fonksiyonel bozukluklar ya depresyondan dolayı oluşmaktadır ya da beyindeki bu fonksiyonel bozukluk depresyonun oluşmasına neden olmaktadır. Ancak genel eğilim öncelikli olarak nörotransmitter sistemleri arası dengenin bozulduğu bunlarında hücre düzeyinde patolojiler oluşturduğu ve bunun da depresyonun oluşmasını sağladığı düşünülmektedir. Işık ve ark., (2013). İlk öneri Schildkraut' tan (1965) reserpinin insan duyguları üzerinde etkisinin ortaya koymasıyla birlikte katekolamin hipotezi olarak görülmektedir. Biyojenik amin hipotezinde serotonin, dopamin ve noradrenalin üzerinde durulmaktadır (Schildkraut, 1965).

Serotonin, depresyonda en fazla sözü edilen ve beyindeki en büyük nörotransmitter sistemi topluluğuna sahip biyojenik amin olarak görülmektedir. Limbik beyin bölgelerini innerve eden serotoninin hipofonksiyonu ve hiperfonksiyonu depresyon ile ilişkilendirilmektedir (Baur ve ark., 2013). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) tedavideki olumlu etkisi serotoninin hipofonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tianeptinin serotonin geri alımını arttıran bir ilaç olması ve antidepresan etki göstermesi serotonin hiperfonksiyonunun depresyon ile ilişkisini öne sürdürmüştür. Mete, (2008).

Merkezi sinir sistemi' ne (MSS) çoğunlukla ventral mezensefalonda bulunan dopamin hücre gövdeleri tarafından yaygın bir biçimde projekte olmaktadır (Tahse, 2009). Dopamin agonistlerinin maniye tetikleme ve antagonistlerinin mani tedavisinde kullanılması dopamini depresyonla ilişkilendirmiştir. Motivasyon ve haz yanıtlarında dopaminergic ajanların (bupropion, nomifensin vb) rol alması, antidepresan etki

göstermesi ve bu yöndeki çalışmaların artması da dopaminin depresyonla ilişkisini güçlendirmektedir (Sanacora, 2002, s.: 739-749).

Limbik sistem ve hipotalamusta yüksek konsantrasyonda bulunan Nöradrenalin (Na) aktivasyonunda panik atak, anksiyete, tremor oluşturduğu deaktivasyonunda ise depresyona neden olduğu düşünülmektedir (Delgado ve Moreno, 1999). Depresyon oluşumunda Na ve serotonin arasındaki ilişkinin olabileceği düşünülmektedir. İkisinin azalması durumunda adenil siklaz ile cAMP aktivitesindeki azalma depresyonun oluşumunda rol alabilecekleri belirtilmektedir. Bunun yanı sıra sadece nöradrenarjik ilaçların da depresyonu iyileştirebildiği bildirilmekte ve kanıt olarak antidepresanlar ile 2-4 hafta içinde alınan klinik yanıtın beta reseptörlerdeki down regülasyonla korele olması gösterilmektedir (Işık ve ark, 2013). Ayrıca serotonin, Na, dopamin' in yanı sıra glutamat, GABA, histamin ve asetilkolin nörotransmitterleri ile depresyon arasında bir etkilişimin olduğu düşünülmektedir. Çelik ve Hocaoglu, (2016).

2.1.4.1. Nöroendokrin sistem

Depresyon ile ilişkili endokrin sistem yapıları daha çok hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen, hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) eksen ve hipotalamik- hipfizier-growth hormon (HPG) eksenini üzerine yoğunlaşmıştır.

HPA eksenini tehdit algılarına karşı aktive olur ve strese karşı hormonal yanıt düzenler. Endojen ya da eksojen hiperkortizoleminin insanlarda depresyonu tetikleme işinin HPA eksenine yönelmesine neden olmuştur. HPA eksenini aktivasyonunda glikokortikoid nedenli kortizol artışıyla hastaların yarısından fazlasında geri dönüşümlü duygudurum bozukluğu (enerji yitimi, halsizlik, çökün duygu) %10' unda intihar düşünceleri ve psikotik bulgulara rastlanmıştır. Ancak antilikortikoid ajan desteği alındığında bu belirtilerin düzeldiği görülmüştür. Artan kortizolun hipokampal nörojenezi olumsuz etkilediği ve hipokampal atrofi geliştirdiği düşünülmüştür. Bunların yanı sıra depresyon hastalarının beyin beyin omurilik sıvısında, kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) düzeyinin arttığı bulgulanmıştır. Bu bulgular HPA eksenini ve depresyon bir biri ile ilişkilendirmiştir. Çelik ve Hocaoglu, (2016).

Tiroid hastalıklarında görülen psikiyatrik bozuklukların arasında depresif belirtilerin de olması ve aynı zamanda MD hastalarında HPT eksen anomaliliklerinin

olması dikkatlerin HPT eksen ve depresyon ilişkisine yönelmesine sebep olmuştur. Bu bulguların yanı sıra antidepresan tedavinin güçlendirilmesinde tiroid hormonlarının kullanılması söz konusu ilişkinin sağlamlaştığını göstermektedir. Nemeroff, (1989). Ayrıca depresyon hastalarında, sağlıklı bireylere göre tirotropin serbestleştirici hormon' a (TRH) tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtının daha düşük olduğu bulgulanmıştır (Banki ve ark., 1984).

Depresyon ile ilişkili olduğu düşünülen diğer endokrin sistemler ise büyüme hormonu, prolaktin, melatonin, folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), ve testosteron olarak düşünülmektedir. Işık, (2003). Bunların dışında ayrıca nöronal dejenerasyon ve inflamasyon da depresyon ile ilişkilendirilen başka biyolojik etken olarak düşünülmektedir. (Türkçapar, 2004; Miller ve ark. 2009).

2.1.4.2. Genetik etkenler

Major depresyon ve genler ile ilgili yapılan çalışmalarda MD' den birebir sorumlu bir genin olmadığı ancak MD ile ilişkili birkaç genin farklı oranlarda etkili olabileceği bildirilmekte ve depresyonun nörotransmisyonu etkilediği düşünülmektedir (Wurtman, 2005). Yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarda depresyon risk oranı 2-3 kat artmakta ve ikiz çalışmalarında genetik etkinin %30 dolayında olduğu bildirilmektedir (Sullivan ve ark., 2000).

2.1.4.3. Nöroanatomik belirteçler

Son yıllarda gelişen MRG (manyetik rezonans görüntüleme), CT (komputerize tomografi), EEG (Elektroensefalografi) gibi etkili beyin görüntüleme ve inceleme yöntemlerinde elde edilen bulgular dikkatleri depresyon ve beyin anatomik yapılarına çekmiştir. Yapılan çalışmalarda PFC (prefrontal korteks), OFC (orbitofrontal korteks), ACC (anterior singulat korteks), amigdala, hipokampus gibi frontolimbik yapılarda bir takım değişiklikler bildirilmiştir. Bremner ve ark., (2000). Ayrıca dirençli depresyonda ayırıcı tanı özelliği olabilecek tartışmaların önünü açan bazı çalışmalarda hastaların sol PFC' lerinde aktivasyon azlığı görüldüğü ve limbik yapılarda aktivite artışı olduğu bildirilmiştir. Özpoyraz, (2002).

2.1.4.4. EEG bulguları

Yapılan çalışmalar sağlıklı bireyler ile major depresyon bozukluğu olan bireylerin EEG bulguları arasında farklılık olduğu görülmektedir. Major depresyon öyküsü olan hastaların frontal kortekslerindeki EEG paternin pek çok çalışmada asimetrik olduğu, sağ hemisfer aktivitesinde artış sol hemisfer aktivitesinde ise azalma olduğu ileri sürülmektedir (Poyraz ve ark., 2009). Major depresyon hastalarında alfa dalga asimetrisi depresif belirtilerle ilişkilendirilmiştir. Depresyonda kantitatif EEG veriler incelendiğinde prefrontal bölgelerde teta dalgaları izlendiği görülmektedir. Birçok çalışmada EEG sinyal gücü tedaviye yanıtla ilişkilendirilmiştir. Örneğin İosifescu 2009' da yaptığı çalışmasında SSRI yanıtı olan hastaların frontal teta dalgalarının görece azaldığını yanıt vermeyenlerde ise arttığını dolayısıyla tedavinin ilk haftasında frontal EEG analizlerinin kullanılması SSRI etkinliğinin öngörülmesinde kolaylaştırıcı olabileceğini bildirmiştir (İosifescu ve ark., 2009).

2.1.4.5. Psikososyal etkenler

Psikiyatrik bozukluklarda psikososyal stres etkenlerin rol aldığı bilinmektedir. Özellikle olumsuz yaşam olaylarının ve çevresel stres faktörlerinin depresyon gelişiminde rol alabileceği bilinmekle birlikte benzer stresör olayların her kişide depresyon geliştirmede de bilinmektedir. Çevresel olaylara karşı depresyona yatkın olan bireyler için, ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikler, cinsiyet, eğitim düzeyi, zayıf sosyal ilişkiler, olumsuz yaşam olayları, bedensel hastalıklar önemli etkenler olduğu bildirilmektedir. Karamustafalıoğlu, (2018). Erken yaşlarda anne- baba kaybının depresyon geliştirmede en önemli yordayıcılardan biri olduğu bildirilmektedir. (Meyer ve ark., s:565-580, 2001).

2.1.4.6. Psikoanalitik ve psikodinamik yaklaşım

Depresyon Saldırganlığın içe yönelmesi, nesne kaybı, benlik saygısının kaybı gibi modeller ile açıklanmaktadır. Özmen, (2001). Freuda' a göre İçe yönelmiş öfke kişinin sevgi ve bağımlılık ihtiyacını engelleyen sevgi nesnesini cezalandırmaya yöneliktir. Ancak kişi sevgi nesnesini içe aldığı için cezalandırıcı dürtülerin hedefi haline gelmektedir. Nesne kaybı modeline göre de önemli bağlanma nesnelere ile yaşanan

örseleyici ayrılıklar sonucu depresyona yatkınlık gelişir ve erişkinlikte yaşanan kayıplar çocuklukta bu örseleyici ayrılığı tekrar canlandırır ve depresif durumu tetikler. Benlik saygısı modeli benlik saygısı ile sevginin aynı şeyler olduğunu ifade eder. Depresyonda erken çocukluk döneminde yaşanan narsistik zedelenmenin devam ettiğini ve depresyonun benliği tamir etme çabası olduğunu söylemektedir. Edward Bibring' e göre benliğin rahat ve uyumlu çalışabilmesi için bir takım narsistik gereksinimleri vardır bu gereksinimler sürekli engellenirse çaresizliğe ve depresyon oluşumuna zemin hazırlar. Karamustafalıoğlu, (2018).

2.1.4.7. Davranışçı yaklaşım

Öğrenilmiş çaresizlik ve pekiştirme modeli davranışçı yaklaşımın önemli modelleridir. Öğrenilmiş çaresizlik modeline göre baş edilemeyen geçmiş yaşantılardan öğrenilen bir davranış kalıbıdır. Martin Seligman deneyinde köpeklerin kaçmasını engelleyen bir düzende köpeklere elektrik şoku vermiştir. Belli bir süre sonra köpeklerin bu uyarandan kaçmak için hiç çaba sarfetmediğini gözlemlemiştir. Bunun üzerine “ Öğrenilmiş çaresizlik” modelini geliştirmiştir. Pekiştirme modeli depresif davranışları uygun ödüllerin eksikliğine bağlamaktadır. Buna göre uygun ödüllendirme fırsatından yoksun bırakılan bireyler umutsuzluğa kapılırlar. (Sadock ve ark., s:347-386 2015).

2.1.4.8. Bilişsel yaklaşım

Bilişsel modelin öncüsü Aaron Beck' e göre olumsuz düşünceler depresyona işaret eder. Beck olumsuz düşünceleri çaresiz hissetme, olumsuz yorumlama ve geleceği umutsuz görme olarak açıklamaktadır. Bilişsel modele göre çevresel etkenler bu olumsuz düşüncelerin tetiklenerek ortaya çıkmasını sağlar. Depresyon ise hastalarda bu olumsuz düşüncelerin aktifleşmesi ile ortaya çıkar (Beck, 1983).

2.1.5. Depresyonun epidemiyolojisi

Depresyonun epidemiyolojik çalışmaları psikiyatrik tanı kriterlerinin netleşmesi ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte ancak 20.yüzyılın sonlarına doğru yapılabilmektedir. Karamustafaloğlu, (2018). Depresyonun epidemiyolojisine dair yapılan ulusal ve uluslararası saha çalışmalarında elde edilen veriler farklılık göstermekle birlikte yaşam boyu yaygınlığı %5 ile 17 arasında en yüksek psikiyatrik hastalık olarak görülmektedir. (Karamustafaloğlu, 2018; Kaplan ve ark., 2015). 1980' li yıllarda Amerika' da ECA (Epidemiologic Catchment Area) verilerine göre MDB' nin yaşam boyu yaygınlığı %3 ile 5.9 arasında, yıllık yaygınlığı %1.7 ile 3.4 arasında değiştiği, kadınlardaki altı aylık yaygınlığı %4.1 ile 4.6, erkeklerde ise %1.7 ile 2.2 olarak bulunmuştur. Weissman ve ark., s:53-80, (1991). 1991 yılında Amerikan Tıp Derneği tarafından yapılan ve 2001-2002 yıllarında yenilenen ulusal eş tanı NCS-R (National Comorbidity Survey Replication) çalışmasına göre MDB yaşam boyu yaygınlığı %7.8 ile 17.1, 1 yıllık yaygınlığı %6.6 olarak bulunmuştur. Zürih çalışmasında bir yıllık yaygınlık %2.6 ile 6.2, 10 yıllık yaygınlık %14.4, yaşam boyu yaygınlık ise %4.4 ile 19.6 olarak bulunmuştur. Dünya sağlık Örgütü (DSÖ)' nün DSM-IV tanı kriterlerini kullanarak 18 ülkede yüzyüze yapılan görüşmeler sonucu elde edilen verilere göre yüksek gelirli 10 ülkede MDB' nin yaşam boyu riski %14.6 ve 12 aylık yaygınlığı %5.5, düşük ve orta gelirli 8 ülkede ise yaşam boyu %11.1, 12 aylık yaygınlık ise %5.9 olarak bulunmuştur. Karamustafaloğlu, (2018). Türkiye' de Güleç' in 1981' de yaptığı çalışmada depresyon yaygınlığı %9.2, yaşam boyu yaygınlığı %23.6 olarak bulunmuştur. Doğan, (2000). Ayrıca 1998' de Kılıç' ın yaptığı çalışmada ise depresyon sıklığı %4 olarak bulunmuştur. Erol ve ark., (1998). Yapılan birçok çalışmanın ortak bulgularında kadınlarda depresyonun gelişmesi erkeklere oranla daha yaygın olduğu görülmektedir. Bu oran yaklaşık olarak 2/1' dir. Depresyonun 20-50 yaş aralığında en sık ve en yaygın olduğu görülmektedir. Doğan, (2000).

2.1.6. Depresyonun seyri ve tedavi yöntemleri

MD depresyon klinik seyir açısından iyi ve kötü gidişli olarak ele alınmaktadır. İyi seyir hafif ve kısa süren depresif ataklar ile tanımlanırken kötü seyir ise ağır ve uzun süren depresif ataklar olarak tanımlanmaktadır. Sadock ve ark., (2015). Tedavi edilen

hastaların yaklaşık %25' i ilk 6 ay, %30 ile 50' si ilk iki yıl, %50 ile 75' inde ise ilk 5 yıl içinde yenileme olduğu bildirilmekte ve tedavi sonrası atak sayısı arttıkça yenileme oranının da arttığı bildirilmiştir. Tedavi edilen hastalar ile tedavi edilmeyen hastaların ataklarının süresi farklılaşmakta olup bu süre tedavi edilenlerde yaklaşık 3 ay iken tedavi edilmeyenlerde 6-13 ay kadar olduğu bildirilmiştir. Segal ve ark., (2003).

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

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

Depresyon tedavisinde farklı yöntemler kullanılsa da farmakoterapi en yaygın kullanılan yöntem olarak görülmektedir. Farmakoterapi MD etiolojisinde etkili olduğu düşünülen nörobiyolojik sistemler üzerine etki eden ilaçları kapsamaktadır. Işık ve Uzbay, s:129-144, (2009). Ancak yapılan çalışmalarda farmakoterapiye yanıt veren hastalar olduğu gibi bu tedaviye yanıt vermeyen hastaların da olduğu bildirilmektedir. Rush ve ark., (2006).

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

2.2.TMU

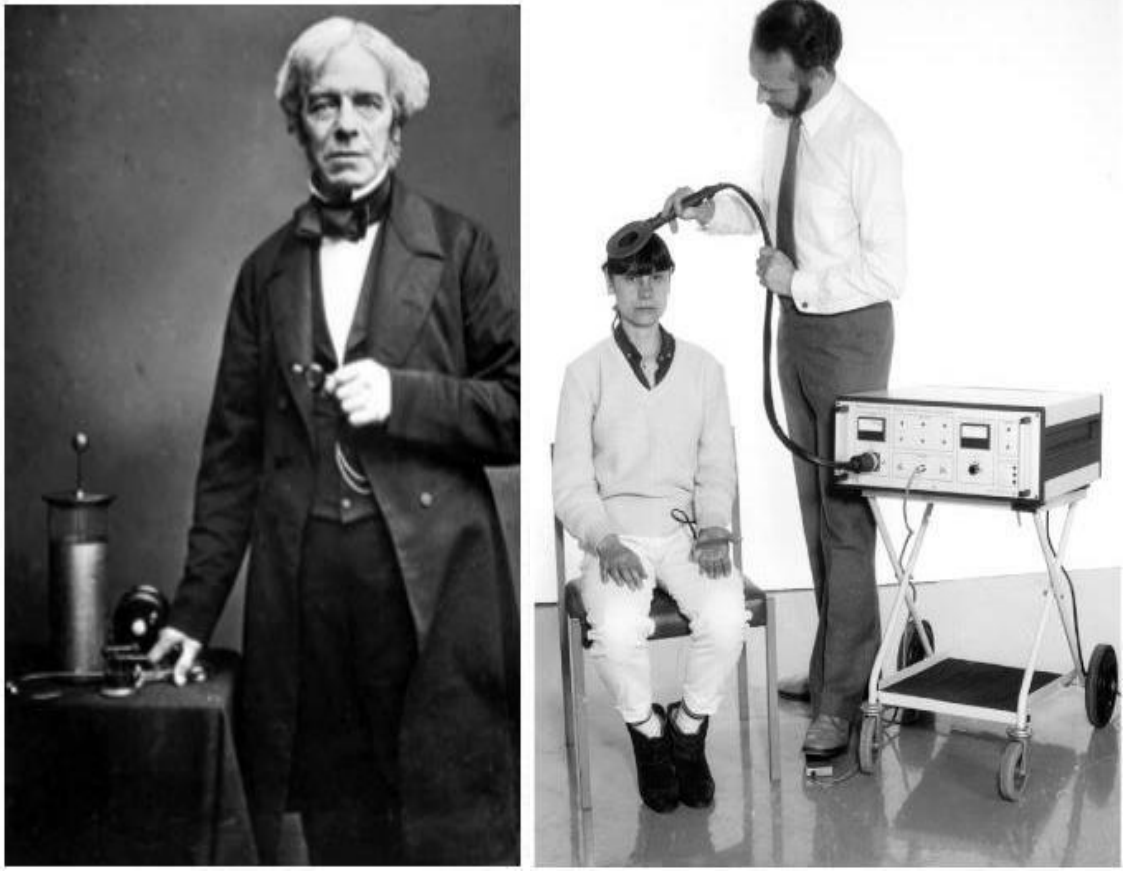
2.2.1. TMU tanımı

TMS, Barker ve arkadaşları tarafından 1985 yılında çağdaş bilim dünyasına kazandırılan, serebral korteks üzerinde girişimsel olmadan çalışılmasına olanak sağlayan, saçlı deriye tutulan bir bobin (coil) vasıtasıyla oluşturulan manyetik alan ile bobin altındaki beyin korteksinin uyarılması işlemidir. Pell ve ark., (2011). Bu uyarılma işlemi değişken aralıklarla bölünerek yapıldığında ‘‘tekrarlı’’ TMS (repetatif) rTMS diye tanımlanır (Barker ve ark.,1985). Uyarılma sırasında bobin altında fokal bir depolarizasyon oluşturulmakta ve bu depolarizasyon sinaptik yolla bağlantılı bölgelere yayılmaktadır. Doksat ve Aslan, (2016). Manyetik dalgalar kafa derisi ve beyin dokusuna zarar vermeden, elektrik direncine yol açmadan geçmektedir. (Wagner ve ark., 2007).

2.2.2. TMU tarihçesi

TMU’ nun Çağdaş uygulaması her ne kadar 1985’ te Barker ve arkadaşları tarafından yapılmış olsa da çıkış noktası 1831’ de Michael Faraday’ ın elektromanyetik indüksiyon prensibi keşfine dayanmaktadır (Chornicle ve ark.,2005). Bu prensibe göre elektrik ve manyetik alan enerjisi birbirine dönüşebilir (Rotenberg ve ark., 2014). Bu bilgi bilim insanlarının merkezi sinir sistemine manyetik alan uygulamasına yöneltmiştir. Resim 1’ de Michael Farady ve Anthonyo T. Barker’ in TMU uygulamasına dair görseller yer almaktadır (Ak, 2017).

Resim 1: Barker ve Farady (Ak, 2017)



Resimde solda Michael Farady, sağda ise Anthony T. Barker' in TMS uygulaması gösterilmiştir.

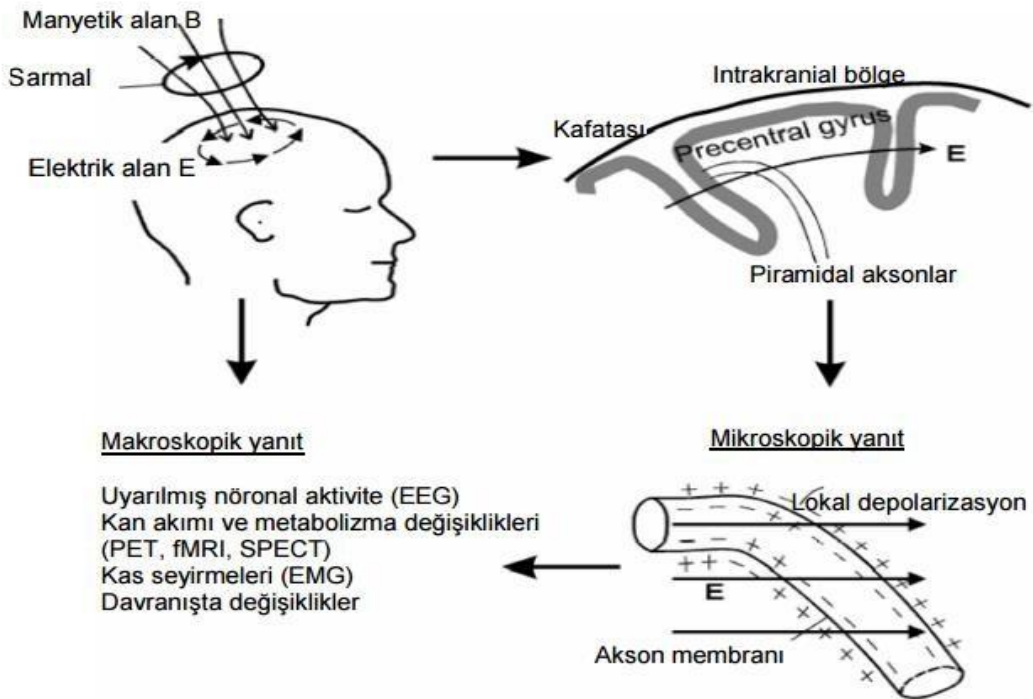
İlk uygulayıcı hekim ve fizikçi Arsene d'Arsonval (1851-1950) olduğu bildirilmektedir (Zaman ve ark., 2008). D' Arsonval 1896' da kafanın içine manyetik bir bobin yerleştirildiğinde vertigo, fosfenler ve senkop oluştuğunu bildirmiştir (Pascual-Leune ve Wagner,2007). Berthold Beer ve Adrian Pollacsek' in 1902' deki çalışmalarında kafatası üzerine yerleştirilen elektromanyetik bir bobin ile depresyon ve nevrozları iyileştirdikleri öne sürülmüştür (George ve Taylor, 2014). Bu çalışmalardan sonra uzun bir süre sonra Merton ve Morton tarafından 1980 yılında motor korteksin elektriksel uyarımı bilinçli hastalara uygulanmış ancak uygulama hastalar tarafından bildirilen kasılma ve ağrılardan dolayı kullanılamadığı bildirilmiştir (Merton ve Morton, 1980). Barker ve arkadaşlarının geliştirdikleri TMS cihazı ile çağdaş TMS uygulamaları başlamıştır. Uyarım sonucu oluşan ısınmanın önüne geçen ve tekrarlı uygulamaya uygun cihaz ise Pascual Leone ve arkadaşları tarafından 1987' de geliştirilmiş ve günümüzde kullanılmaktadır (Doksat ve Aslan, 2006).

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

2.2.3. TMU ile İlgili temel bilgiler

TMU cihazı içinde manyetik alan oluşturan kapasitörler sayesinde elektriği bobine (koil) boşlatır. Kafaya yakın yerleştirilmesi suretiyle serebral korteksin ilgili bölgelerindeki nöronların indüklenerek depolarize olmasını sağlamakta ve aksiyon potansiyeli oluşturulmaktadır. TMS' nin uygulama sonrası etkileri koilin özelliği, uygulanan yeri, frekansı, atım süresi ve sayısı gibi bir takım parametrelerden etkilendiği bildirilmektedir (Yöney,2003; Rossini ve ark., 2015). Şekil 1' de TMU cihazının çalışma prensibi gösterilmektedir.

Şekil 1 : TMU' nun çalışma prensipleri (Rossini ve ark.,2015)



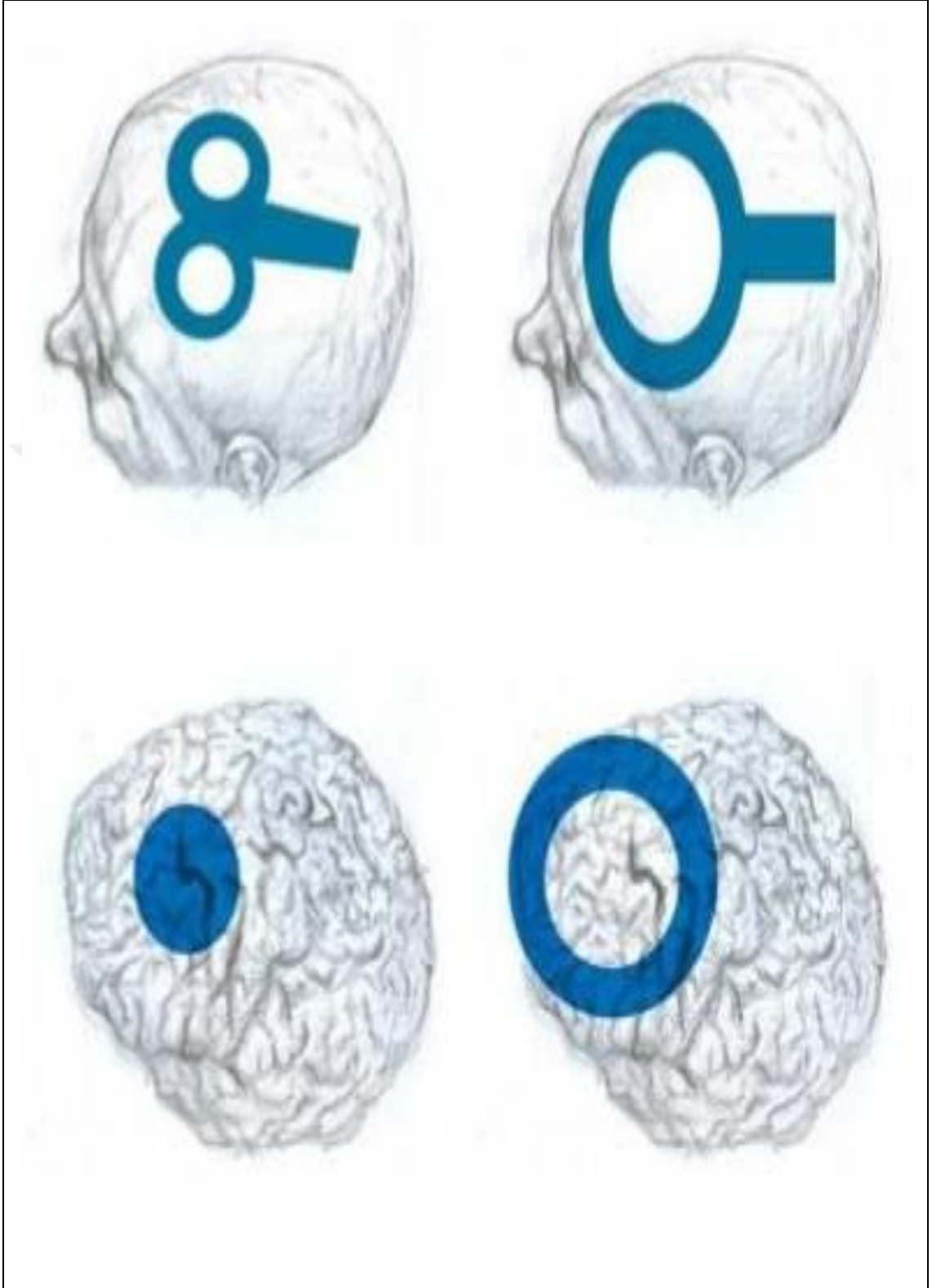
TMS' nin prensipleri, sarmaldaki akım beyinde elektrik akımı (E), indükleyen değişik bir manyetik alan oluşturan (B) meydana getirir. Şekilde sağ üstte görülen çizim ise motor kortekste uyarımı ve piramidal aksonların uzanımını göstermektedir. E, mikroskopik düzeyde transmembran potansiyelini etkiler.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

TMU tedavisinde, sekiz şekilli (kelebek) olarak bilinen birbirine bağlı iki yuvarlak koil veya tek yuvarlak koil kullanılmaktadır (Bayram ve Tarhan, 2017). Sekiz şekilli koil fokal ve yüzeysel bir etki sağlarken yuvarlak koil geniş ve derin bir alana etki etmektedir. Koillerin oluşturduğu manyetik alan 1,5 cm²' lik bölgeye 5 cm yakından 2 Tesla (T) güç üretilerek sağlanmaktadır. (Doksat ve Aslan, 2006). Şekil 2' de koil çeşitleri, Şekil 3' te ise koillerin etki alanları gösterilmektedir. Kobayashi ve Pascual-leone, (2003); Bashir ve ark., (2011).

Şekil 2 :Sekiz şekilli ve yuvarlak koil çeşitleri (Kobayashi ve Pacual-leone,2003)



Şekil 3 : Koillerin etki alanları (Bashir ve ark, 2011)

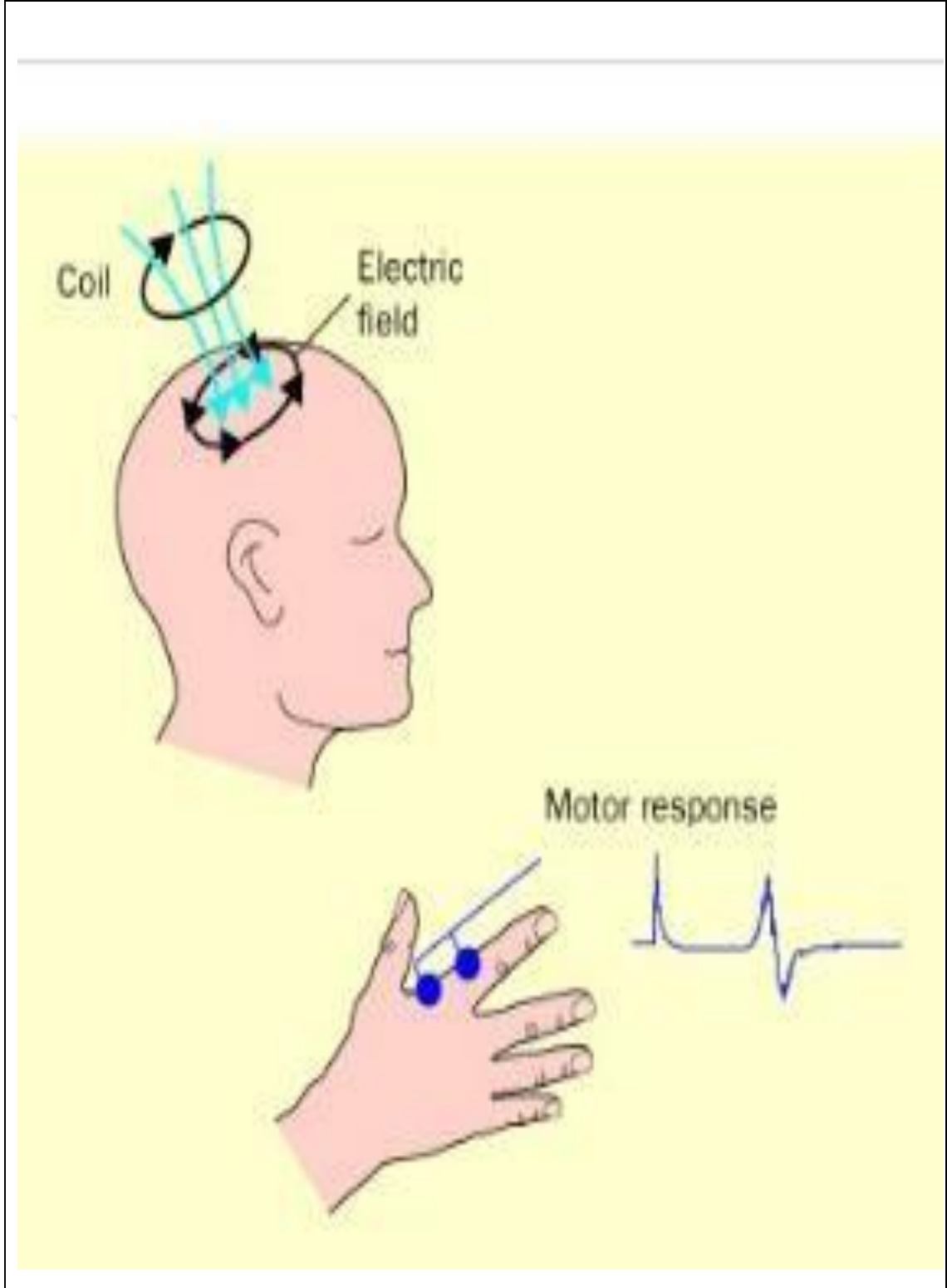


Şekilde, sekiz şekilli koilin daha küçük bir alana etki ettiği ve yuvarlak şekilli koilin ise daha büyük bir alana etki ettiği gösterilmektedir.

TMU belirli bir zamanda bir defa uygulandığında tek uyarım, değişen zaman aralıklarında birbirini takip eden iki uyarım uygulandığında çift uyarım, arka arkaya uygulandığında repetative (tekrarlayıcı) TMU olarak adlandırılmaktadır (Shafi ve ark., 2012). TMU uygulamalarında frekansın etkililik açısından önemli olduğu bildirilmekte , 1hz (hertz) ve altı düşük frekanslı , 1Hz üstü ise yüksek frekanslı olarak tanımlanmaktadır (Maeda ve ark., 2000). Düşük frekanslı uyarımların sinir dokusunu inhibe ettiği yüksek frekanslı uyarımların ise eksite ettiği bildirilmiştir (Chen ve ark., 1997).

TMS uygulamalarında Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP) ile Motor Eşik (ME) parametreleri önemli olarak kabul edilmektedir. MUP motor yolların uyarılmasına verilen cevabın kastan elektriksel potansiyel olarak kaydedilmesi olarak tanımlanmaktadır. (Cortes ve ark., 2012). Bunun için en düşük şiddet gerektiren intrensik el kaslarından FDI (first dorsal inetrosseal) ya da APB (musculus abductor pollicis brevis) kullanılmaktadır. ME ise motor korteks uyarılması sonucu karşı ekstremitede oluşan küçük sıçrama hareketleri gözlemlenir ve EMG (elektromyografi) kaydı ile belirlenir. Şiddetin düşük olması veya yüksek olması uygulama ve etki açısından önemlidir Düşük olması dokuyu uyarmayabilir, yüksek olması ise yan etkilere (nöbet gibi) sebep olabilir (Kobayashi ve ark.,2003). Tedavi dozu atım şiddeti genellikle ME' nin %80' i ve %100' ü arasında ayarlanmaktadır. Major depresyon için ME' nin genellikle %90-120 arasındaki şiddetlerde ayarlandığı bildirilmektedir. (Doksat ve Aslan, 2006; Schönfeldt-Lecuona ve ark., 2010). Şekil de ME belirlenme biçimi gösterilmiştir (Kobayashi ve Pascual-Leone, 2003).

Şekil 4 : Motor eşğin belirlenmesi (Kobayashi ve Pacual-leone,2003)



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

2.2.4. TMU kullanım alanları ve güvenliği

TMS' nin etki mekanizması net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber yaygın olarak kabul gören hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler; nöromodülasyon, nöroplastisite, kortikal eksitabilite, membran potansiyelinde değişiklik, nörotransmitterler ve nörotropik faktörlerin (BDNF vb.) salınımında değişiklik şeklinde ifade edilmektedir (Hoogendam ve ark., 2010). TMU Bu hipotezler üzerinden prelinik ve klinik alanlarda kullanılmaktadır. Resim 2' de klinik uygulamalarda kullanılan bir TMU cihazı gösterilmiştir (Ak, 2017).

Resim 2 : Klinik uygulamalarda kullanılan TMU cihazı (Ak.2017)



Prelinik çalışmalarda TMU' nun nörobiyolojik etkilerini araştırmak için hayvan modeli birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, farelerde beynin frontal bölgesine uygulanan TMU çalışması sonucunda dopamin salınımında artış olduğu bildirilmektedir (Keck ve ark., 2000). Yine farelerle depresyon modeli yapılan 15-20Hz 1000 atımlık TMU uygulamalı başka bir çalışmada imipramin ile karşılaştırmalı grupta benzer etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Sachdev ve ark., 2002). Müller ve arkadaşları, wistar sıçanları üzerine yaptıkları çalışmalarında, uzun süreli TMU uygulamasında hipokampüste BDNF (brain-derived neurotrophic factor) düzeylerinde artış olduğunu bildirmişleridir. Nöroplastisite açısından yüksek frekanslı TMU uygulamalarında LTP (long-term potentiation) oluşumunda etkili iken düşük frekanslı TMU uygulamalarında

ise LTD (long term depression) oluşumunda etkili olduğu bildirilmektedir (Müller ve ark., 2000).

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

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

TMU' nun yan etkileri incelendiğinde en çok ifade edilen baş ağrısı iken nadir de olsa epileptik etkilerin de olduğu, uzun süreli bilişsel yan etkileri olmadığı bildirilmektedir (Barker ve ark., 1989). Sağlıklı ve gönüllü bireylerde yapılan çalışmalarda güvenilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MD tedavisinde TMU uygulamaları 25Hz' e kadar güvenli bulunmuştur. (Anderson ve ark., 2006; Tarhan ve ark., 2012).

2.3. EEG

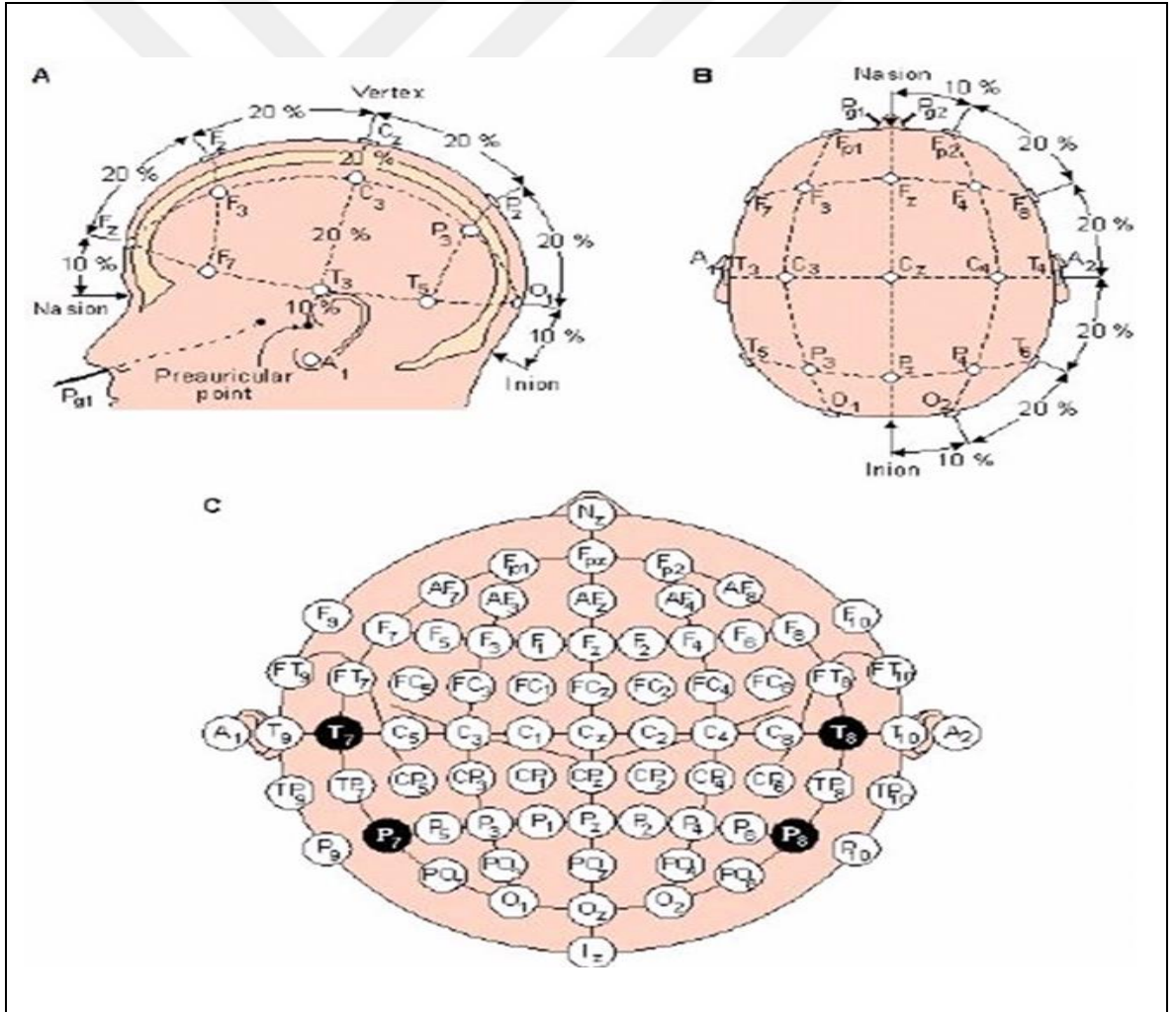
2.3.1. EEG tanımı ve genel bilgiler

EEG (Elektroensefalografi), beyin tarafından üretilen elektriksel aktivitenin saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilmesidir. Ağrısız ve nongirişimsel bir değerlendirme yöntemi olan EEG' de elde edilen kayıtlar genellikle piramidal hücrelerdeki sinaptik potansiyellerin toplamı ile ekstarsellüler akımlarla olan ilişkisinin sonucudur. Bu kayıtların ölçümleri gümüş veya gümüş klorürden olan, genellikle

uluslararası 10-20 sistemine göre yapılmış elektrotların başlığına yerleştirilmiş 32, 64, 128 kanal üzerinden alınmaktadır. (Öztekin, 2004; Nunez ve Srinivasan, 2006).

Elektrotların kafaya yerleştirilmesi harf ve sayı belirtmek suretiyle yapılmaktadır. Harfler ilgili bölgeyi; F (Frontal) beynin ön tarafını, P (parietal) beynin yan hattını, C (central) beynin orta-merkez hattını, O (occipital) beynin arka hattını, T (Temporal) şakak hattını, Z ise önden arkaya doğru giden orta hattı işaret etmektedir. Sayılar ise tek çift olarak ayrılmakta olup merkezden yanlara doğru artmaktadır. Tek sayılar kafanın sol tarafını çift sayılar ise sağ tarafı işaret etmektedir (Sanei ve Chambers, 2007). Şekil 5' te görüldüğü biçimde EEG elektrotları temizlenmiş saçlı deri yüzeye iyice tutacak bir şekilde uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmektedir (Dursun, 2019) .

Şekil 5 : Uluslararası 10-20 sistemi (Dursun, 2019)



Ortalama 30 dakika süren EEG kaydı ölçümleri, bipolar montaj (elektrotlar arasındaki potansiyel farklılık) veya monopolar montaj (tüm elektrotlar ile bilinen referans noktası) şeklinde değişiklik gösterebilmektedir (Öztekin, 2004). Genellikle bu iki montaj şeklinin alındığı traselerden elde edilmektedir. Kayıt esnasında hiperventilasyon, intermittan fotik stimülasyon, göz açıp kapama uyarıları gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca araştırma amaçlı ilaç kullanımlı EEG kaydı veya uyku ile uykusuzluk EEG kaydı yapılmaktadır. EEG kaydından gelen bazı yüksek ve düşük frekanslı dalgaları dışlamak için bir takım filtreler kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra kayıta kardiyak, yutkunma, hareket ve kayıt ekipmanından kaynaklı serebral olmayan artefaktlar bulunabilmekte ve bir hataya yol vermemek adına bu artefaktlara dikkat edilmektedir (Bora ve ark., 2008; Williamson ve ark., 1998).

EEG' nin yorumlanması, birbirine simetrik olan dört frekans bandından gelen zemin aktivitesi ve bu aktivite üzerindeki epizodik değişiklikler değerlendirilmek suretiyle yapılmaktadır. Bu değişiklikler fokal olabileceği gibi Jeneralize de olabilmektedir.

Aktivite frekans bantları, Delta(4Hz' den az), Teta(3Hz-7Hz), Alfa(8Hz-13Hz) ve Beta(13Hz ve Üzeri) olarak adlandırılmaktadır (Öztekin, 2004). Tablo 1' de dalga tipleri ve frekans özellikleri gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 6, 7, 8, ve 9' da sırasıyla alfa, beta, delta ve teta dalga şekilleri gösterilmektedir (Yazgan ve Korurek, 1996)

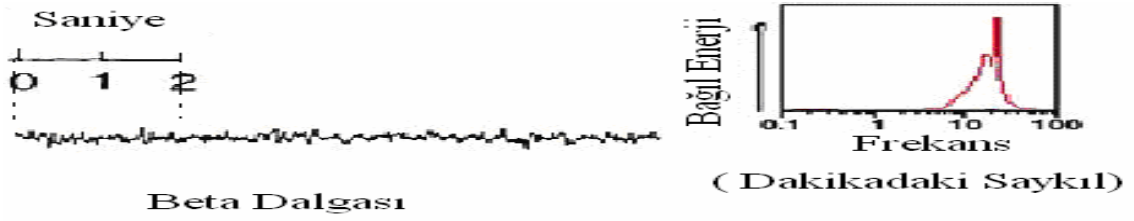
Tablo 1 : Dalga tipleri ve frekans özellikleri (Öztekin, 2004)

Dalga Tipi	Frekans Özelliği
Alfa	8Hz - 13Hz
Beta	>13Hz
Delta	< 4Hz
Teta	3Hz - 7Hz

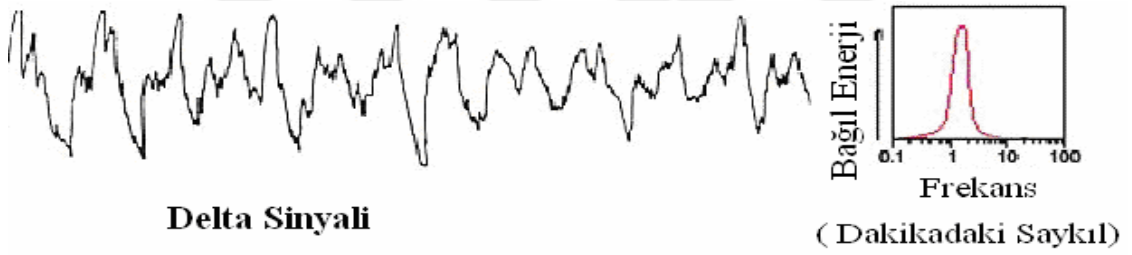
Şekil 6: Alfa Dalga Şekli (Yazgan ve Koruerk, 1996).



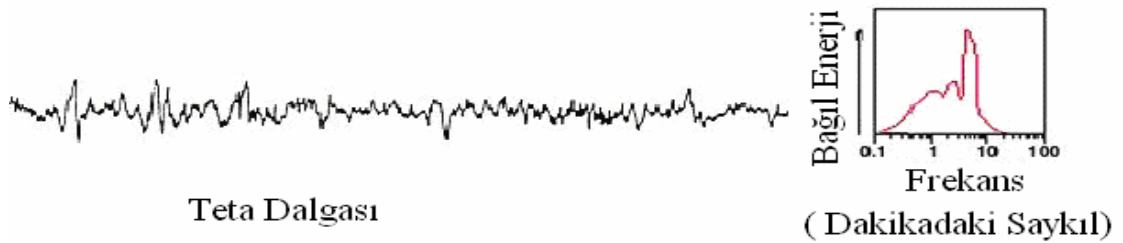
Şekil 7: Beta Dalga Şekli



Şekil 8: Delta Dalga Şekli



Şekil 9: Teta Dalga Şekli



2.3.2. EEG tarihçesi

Bilinen ilk nörofizyolojik kayıt 1875 yılında Richard Caton tarafından hayvan modelleri üzerinden yapılmıştır. Caton' un hayvanların serebral korteksinden elde ettiği elektriksel salınımların genliği mikro voltyaj düzeyinde ve oldukça düşük olmasına rağmen ilgi çekici görülmüştür. Bu kayıtlar elektronik yükselteçler kullanılmadan elde edilmiştir (Bora ve ark., 2008).

İnsan beyninin eletriksel aktivitesinin kaydı ise Caton' dan nerdeyse elli yıl sonra 1924 yılında Alman bilim insanı Psikiyatır Hans Berger tarafından yapıldığı bilinmektedir. Berger bu kayıt işlemlerini elektron olarak metal şeritler ve hassas bir galvanometre kullanarak gerçekleştirmiştir. Elde ettiği ölçümler 50-100mV aralığında beyinden gelen nispeten düzensiz elektrik potansiyelleri oldu. Günümüzdeki EEG uygulamaları Berger' in gerçekleştirdiği bu zemin üzerinde devam etmektedir.

Bu gelişmeler ile EEG' nin getirdiği en önemli kolaylıklardan bir tanesi beynin dinamik işleyişinin değerlendirilmesi oldu. Böylece şüpheli nöbet, epilepsi, olağan dışı hastalıkların değerlendirilmesinde, cerrahi operasyonlarda anestezinin derinliğini izleme vb birçok alanda kullanılmaya başlanmış oldu (Britton ve ark.,2016).

2.3.3. EEG kullanım alanları

EEG insan beyninden kaynaklı bir takım patolojileri değerlendirmek tanılamaya yardımcı olmak veya patolojinin seyrini takip etmek için klinik amaçlı kullanılmanın yanı sıra bir dizi farklı alanlarda araştırma amaçlı da kullanılmaktadır.

Fisher ve Lowenback' ın 1936 da EEG dalgaları ve epileptik işaretçilere yönelik incelemeleri EEG' nin klinik alanda kullanılmaya başlanması açısından öncü çalışma niteliğinde olmuştur (Sutter ve Kaplan, 2017). Günümüzde EEG, kesinleşmiş epilepsi tanılarının fokal veya jeneralize mi olduğu ayrıca tedavinin izlenmesi noktasında önemli araçlardan biri olarak kullanılmaktadır (Gökçil ve ark.,s:475-499, 2008). Depresyon, ankisyete bozukluğu, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde EEG' den yararlanılacağı bildirilmiştir. (Poyraz ve ark.,2009). Bir çalışmada MDB olan hastalar ile kontrol grubunun EEG' leri karşılaştırıldığında farklılığın ayırt edici olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada sağlıklı kontroller ile OKB li hasta grubunun EEG

sinyal analizi karşılaştırmalarında teta bandında anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (Akar ve ark., 205; Özçoban ve ark., 2015).

EEG Klinik uygulama dışında; nöropazarlamada tüketicinin karar verme sürecinde, psikoloji bilimi araştırmalarının konusu olan dikkat, öğrenme, bellek gibi süreçlerin incelenmesinde beynin aktif olan bölgesinin tespiti noktasında kullanılmaktadır (Yücel ve Coşkun, 2018).

2.3.4. QEEG (Quantitative Elektro Ensefolografı)

QEEG, frekans analizleri ile EEG traselerinin kantifiye edilmesidir. Gözle görülemeyen bazı kritik EEG frekans değerlerinin sayısallaştırılması, bir takım istatistiksel karşılaştırmalara olanak vermektedir (Bruje, 2007). Bir yönü ile EEG uzantısı sayılabilecek QEEG yöntemiyle aşağıdaki veriler analiz edilir (Arıkan, 1992).

- Ortalama mutlak amplitüd
- Amplitüd variabilitesi
- Ortalama mutlak frekans
- Mutlak frekans devibilitesi
- Sekiz primer dalga için ayrı ayrı harcanan zaman yüzdeliği
- Pirmer dalga ortalaması
- Primer dalgadan elde edilen sekiz ilk derivasyon için ayrı ayrı harcanan zaman yüzdesi
- İlk derivasyon ortalaması

Elde edilen söz konusu veriler üzerinden koherans ve kordans değerleri hesaplanabilir. Hesaplanabilen bu veriler, bir takım istatistiksel işlem olanakları sunmaktadır. Literatürde QEEG verileri analizi ile ilgili yapılan çalışmalar, beyin araştırmaları açısından yardımcı bir araç olarak umut verici görünmektedir. Leuchter ve arkadaşlarının 1994'te çoğunlukla Alzheimer hastalarından oluşan bir çalışmalarında QEEG verileri üzerinden yapılan kordans analizleri ile SPECT (single photon emission tomography) verileri arasından anlamlı bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir (Leuchter ve ark., 1994). Ergüzel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, majör depresyon hastalarının tedavisinde kullanılan TMU öncesi ve sonrası QEEG analizli çalışmasında tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastaların kordans değerleri arasında

anlamli farkliliklar bulguladiklarini bildirmislerdir (Erguzel ve ark., 2016). Hackett 2017' deki QEEG fenotip, depresyon ve TMS ile ilgili kısa raporda QEEG' ye olan ilgilinin arttiginin bildirmistir (Hackett, 2018).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu çalışmada katılımcılar, 2013-2018 yılları arasında İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi' ne başvurmuş MD tanısı almış, 100 kişilik bir popülasyondan random seçilmiştir. Katılımcılar; çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmış, 37 tanesi kadın 39 tanesi erkek olmak üzere toplam 76 kişiden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar; en az iki hafta önce psikotropik ilaçları kesilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme ile DSM-V depresyon tanı kriterlerine uyan ve 17 maddelik HAM-D (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği)' de 14' ten yüksek puan almış olanlardan oluşmaktadır. Katılımcılar üç hafta boyunca 20 defa TMU seansına katılmışlardır. Seanslara (TMU) dahil edilen katılımcılar, 4-6 hafta boyunca yeterli dozda verilen farklı antidepresanlara yanıt veremeyen dirençli depresyon olarak nitelendirilen hastalardan oluşmaktadır. Seans öncesi ve sonrası olmak üzere 17 maddelik HAM-D, Klinik değerlendirme ve QEEG verileri alınmak suretiyle çalışma süresince iki defa değerlendirilmiştir.

3.2. QEEG Kaydı ve Kordans (Cordance) Hesaplama

QEEG verileri, 76 MD tanısı almış hastalardan TMU tedavisi öncesi alınmıştır. Kayıtlar, katılımcıların gözleri kapalı, dinlenme durumunda, sessiz ve durgun ışıklı bir odada alınmıştır. QEEG verileri araştırmacılar tarafından izlenmiş, katılımcıların uyanık ve dinlenme durumunda kalabilmelerini sürdürmek için gerekli durumlarda uyarılarda bulunmuşlardır. EEG, Scan LT EEG amplifikatör ve elektrot cap (Compumedics / Neuroscan, ABD) kullanılarak 250 Hz örnekleme oranı ile gözler kapalı dinlenme durumunda elde edilmiştir. Bu çalışmada 6 frontal elektrottan (FP1, FP2, F3, F4, F7 VE F8) gelen teta ve delta bantlarındaki veriler kullanılmıştır. Kordans hesaplamak için artefakt temizleme öncesi ham EEG sinyali bant geçiren filtreden (0,15-30Hz) geçirilmiştir. En az 0,95 split-half güvenilirlik oranı ile 0,90 güvenilirlik oranına sahip ve artefaksız veriler kullanılmıştır.

Delta (1-4 Hz) ve teta (4-8 Hz) bantlarındaki mutlak ve bağıl güç, Neuro Guide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg FL) aracılığıyla

hesaplanmıştır. Kordans değerleri MATLAB' a yazılan bir program aracılığı ile bipolar elektrot çiftlerindeki güçlerin bireysel elektrotlara reatribüsyonu, beyin bölgelerindeki bağıl ve mutlak gücün normalizasyonu ve normalize edilmiş bağıl ve mutlak güç ölçümlerinin karakterizasyonu olmak üzere üç aşamada yapılmıştır.

Kordans hesaplamasının birinci aşamasında, her bir elektrot için her bir frekans bandındaki mutlak gücü toplam güce oranlanarak bağıl güç elde edilir. İkinci aşamada her bir frekans bandına (f) ait en yüksek mutlak (A_{maxf}) ve bağıl güç (R_{maxf}) değerleri elde edilerek normalize edilmiş mutlak ($ANORM(s,f)$) ve normalize edilmiş mutlak güç ($RNORM(s,f)$) değerleri hesaplanarak mutlak ve bağıl güç değerlerinin (0-1) arası değerler alması sağlanır. Üçüncü ve son aşamasında ise her bir elektrotun her bir frekans bandı için kordans değeri hesaplanır. Kordans değeri aşağıdaki formülde gösterildiği gibi hesaplanır (Ergüzel, 2015)

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

3.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada istatistiksel yöntem olarak Bağımsız Örneklem t-testi ve analizler için de bilgisayar ortamı SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Bağımsız Örneklem t- testi, birbiri ile ilişkisiz iki grubun (örneklem) ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olup olmadığını test etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bağımsız Örneklem t-testi 3 varsayım ile yapılabilmektedir. Bunlardan ilki, bağımlı değişkene ilişkin ölçüm veya puanlar aralıklı veya oran ölçeğinde olup karşılaştırmaya tabi tutulan iki grubun ortalaması aynı değişkene aittir. İkincisi ise bağımlı değişkene ait ölçümlerin dağılımı her iki grup içinde normaldir. Son ve üçüncü varsayım ise ortalama puanları karşılaştırılacak gruplar birbiri ile ilişkisizdir (Büyüköztürk, s:39-48, 2019).

Karar verilen bağımsız örneklem t-testi' nin başlangıç aşamasında Null (H_0) hipotezi ve Alternatif (H_1) olabilecek hipotezler belirlenir. Devamında güven düzeyi ortaya konulmak üzere α değeri bulunur. Belirlenen serbestlik düzeyi ile t tablosunda kritik değeri elde edilir. Son aşamada ise hesaplanmaya dahil edilecek t değerinin kritik t değerinin dışında olup olmadığına bakılır. Burada bahsi geçen kritik t değerinin dışında olup olmadığından kasıt, H_1 hipotezinin red edileceği bölgede olup olmadığıdır

gözlemlenmesi suretiyle Null veya alternatif hipotezlerinin doğrulanmasıdır. Serbestlik düzeyi ise, ilk gruptaki örneklem sayısı n_1 ikinci gruptaki örneklem sayısı n_2 olarak ifade edildiğinde $df=(n_1-1)+(n_2-1)$ şeklindeki formülasyonla hesaplanırken α değeri içinde literatürle uyumlu şekilde $\alpha=0.05$ olarak hesaplanır.

Sonra sırasıyla aşağıdaki yol izlenir.

-Elde edilen serbestlik derecesi ile t tablosunda serbestlik derecesi değeri bulunur.

-Söz konusu serbestlik değeri ve α değerine karşılık gelen t değeri bulunur.

- H_0 hipotezine ait olacak sınır değerler belirlendikten sonra elde edilmiş verilerden şekil 10' daki formüle göre sırasıyla istatistiksel işlemler yapılır.

Şekil 10: t istatistiği formülü (Şener, 2019)

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}}$$
$$s_p^2 = \frac{SS_1 + SS_2}{df_1 + df_2}$$
$$df_1 = n_1 - 1$$
$$df_2 = n_2 - 1$$
$$SS_1 = s_1^2(df_1)$$
$$SS_2 = s_2^2(df_2)$$

Şekildeki formülde, S_1 ve S_2 olarak verilen değerler iki grubun standart sapmasını, \bar{x}_1 ve \bar{x}_2 ise iki grubun aritmetik ortalamasını ifade etmektedir.

Formüle uygun olarak yapılan hesaplamaların sonucunda elde edilen t değeri ile tablodaki t değeri hesaplanması suretiyle istatistiksel karar verme sürecine gelinmektedir. Hesaplanarak elde edilen t değeri tablodaki t değerinin dışında ise %95 güven aralığıyla, alternatif hipotez (H_1) kabul edilmekte ve iki grup arasında bir farklılığın olduğunu ifade etmektedir.

4. BULGULAR

QEEG verileri kullanılarak elde edilen kordans değerlerine ilişkin Bağımsız Örneklem t-testi hesaplamaları İstanbul Nöropiskiyatri Hastanesi' nde Major Depresyon tanısı almış 100 kişilik bir örneklem grubundan elde edilmiştir. 72 hastaya ait kordans değerleri TMU tedavisi öncesi delta ve teta frekans bantlarına ait 6 elektrot (Fp1, Fp2, F3, F4, F7 ve F8) için hesaplanmıştır.

Kordans değerleri kullanılarak TMU tedavisine yanıt verenler ile vermeyenler arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını gözlemek için SPSS 20 programı kullanılmıştır. Tedaviye yanıt veren hasta sayısı 32 iken yanıt vermeyen hasta sayısı 39 olarak çalışılmıştır. Tüm frekans bantları- elektrotlar için bağımsız örneklem *t* -testi kullanılmıştır. Gruplar arası (tedaviye yanıt veren / tedaviye yanıt vermeyen) anlamlı farklılığı ortaya koyan ve koymayan bant- elektrot ikilisi için $\alpha = 0.05$ değeri ölçüt alınarak sınanmıştır. Gruplar arası farklılığı işaret edenler ise $p < 0.05$ sonucu veren girişler olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular *t* testi significance (*p*) değerleri olup bütün sonuçlar Kolmagorov Smirnov normallik dağılımı sınıandıktan sonra ($p > 0.05$) elde edilmiştir. Aşağıda sırasıyla tablo 2 ve tablo 3' te delta ve teta frekans bantları için bağımsız örneklem *t*- testi sonuçları verilmiştir.

Tablo 2. Delta Frekans Bandı için Bağımsız Örneklem *t*- Testi sonuçları

Frekans Bandı	Elektrot	<i>t</i> değeri	significance (<i>p</i>)
Delta	Fp1	-3.581	0.001
Delta	Fp2	-2.416	0.009
Delta	F7	-2.839	0.006
Delta	F8	-0.475	0.637
Delta	F3	-3.207	0.002
Delta	F4	-0.705	0.484

Delta freknas bandı için bağımsız örneklem t- testi sonucuna göre $p<0.05$ olmak üzere Fp1, Fp2 ,F7 ve F3 elektrotları için anlamlı bulunmuş, F8 ve F4 elektrotları anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3. Teta Frekans Bandı için Bağımsız Örneklem t Testi sonuçları

Frekans Bandı	Elektrot	t değeri	significance (p)
Teta	Fp1	-5.201	0.001
Teta	Fp2	-3.005	0.004
Teta	F7	-4.061	0.001
Teta	F8	-1.082	0.284
Teta	F3	-3.441	0.002
Teta	F4	-1.231	0.224

Teta freknas bandı için bağımsız örneklem t- testi sonucuna göre $p<0.05$ olmak üzere Fp1, Fp2 ,F7 ve F3 elektrotları için anlamlı bulunmuş, F8 ve F4 elektrotları anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada, Tablo 2 ve Tablo 3' te elde edilen bulgulara göre, Depresyon tanısı almış hastaların TMU tedavisi öncesi delta ve teta frekans bantlarından 6 elektrottan elde edilen kordans değerlerinin tedaviye olumlu yanıt verenler ile olumlu yanıt vermeyenler arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulgulanmıştır. Bu sonuçlara göre; Fp1, Fp2, F3 ve F7 elektrotları ayırt edici özeliğe sahiptir. Gruplar arası farklılığı (tedaviye olumlu yanıt veren/ olumlu yanıt vermeyen) ortaya koymaktadır. Ancak, F4 ve F8 elektrotlarının ise ayırt edici özelliğe sahip olmayıp gruplar arası farklılığı ortaya koymadıkları bulgulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Beyin araştırmalarına yönelik çalışmalar son yıllarda büyük ilerlemeler kattetmiş ve derinlik kazanmaya başlamıştır. Nörobilim'in gerek dünyada gerekse ülkemizdeki multidisipliner yaklaşımı, psikolojik rahatsızlıkların değerlendirilmesi, tanılanmasına yardımcı olması ve tedavi süreçlerine yön vermeye yönelik bir alan olarak kullanılması umut vaddeci görülmektedir. Ayrıca günümüzde biyomedikal ilerleme ile birlikte gelişen beyin görüntüleme teknikleri daha fazla detay sunma imkanı ve bu imkanlar doğrultusunda elde edilen veriler üzerinde yapılan istatistiksel analizler umut verici ilerlemeye yadsınamayacak bir katkı sunmaktadır.

Bu alışma, Nörobilim' in multidisipliner esnekliği sayesinde biyomedikal veriler ile istatistik biliminin bir arada kullanılarak depresyon gibi ruhsal bir bozukluğun tedavi yöntemlerinin kişiye özel ele alınıp alınamayacağına dair bir araştırma niteliği taşmaktadır. QEEG verilerinden elde edilen tedavi öncesi kordans değerleri üzerinde yapılacak istatistiksel analizler ile tedaviye olumlu yanıt veren hastalar ile tedaviye olumlu yanıt vermeyen hastalar arasında bir farklılığın olup olmaması üzerine ilgili tedavi yönteminin hangi hasta grubu için yararlı olacağına dair bir yorum yapma olanağı sunacağı düşünülmektedir.

Literatür incelendiğinde, QEEG verileri üzerinde yapılan istatistiki çalışmalar gerek yapısal lezyonların diğer görüntüleme aygıtları ile karşılaştırılması gerekse kontrollü çalışmalarda birbiriyle uyumlu ve umut verici olduğu görülmektedir. Pollock ve Schneider' in 1990' da yayınladıkları derleme yazınlarında depresyondaki grupların her ne kadar heterojenliği olsa da depresyon ve kontrol gruplarının QEEG analizlerinde hem alfa ve beta hemde teta ve delta elektort bantlarında farklılığın anlamlı olduğunun altını çizmişlerdir (Pollock & Schneider 1990). Leuchter, 27 denekli bir SPECT ve QEEG kordans değerlerinin karşılaştırmalı çalışmasında ilişkiyi değerlendirmek için çoklu lineer regresyon kullanarak yaptıkları analizlerinin sonucunda kordans değerlerinin beyin perfüzyonun invazif olmayan değerlendirilmesinde kullanılabileceğini önermiştir (Leuchter ve ark., 1994). Başka bir çalışmada MD hastalarında farmako terapi sonuçları izlendiğinde, semptom değişikliklerine bağlı olarak QEEG verilerinin değişiklik gösterip gstermeyeceğime dair yapılan analizlerde orta sağ frontal bölgeden alınan bantlarda elde edilen sonuçların tedaviye olumlu yanıt verenler ile olumlu yanıt vermeyenler arasında anlamlı bir farklılığın bulgulandığı bildirilmiştir (Hunter ve ark. 2010). Ülkemizde

yapılan bir çalışmada TMU tedavisi öncesi frontal bölgeden elde edilen QEEG kordans değerleri incelendiğinde tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu bulgulanmıştır (Ergüzel ve ark.,2016). Bu çalışmada da elde edilen veriler incelendiğinde, tedavi öncesi frontal bölgeden elde edilen QEEG verilerinin tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında anlamlı bir farklılığın olduğunu göstermiş ve literatürle uyumlu olduğunun altını çizmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Major Depresyonda Suçlanan beyin bölgesi olan frontal alana odaklanmıştır. Sağ frontal alanın aktivasyonu sol frontal alanın deaktivasyonu depresyonun belirteçleri arasında varsayılmaktadır. Tedavi yöntemi olarak da TMU'nun uygulamasında Frontal alana tatbiki söz konusu olup analizlerde frontal alandan elde edilen veriler üzerinde yapılmıştır. Çalışma sonuçları bu varsayımlar dikkate alınarak elde edilmiştir. Bu da gösteriyor ki çalışmada elde edilen bulgular suçlanan beyin bölgesindeki veriler tedavi sonuçlarına göre gruplar karşılaştırıldığında bir uyumluluk söz konusudur. QEEG kordans analizleri, tedaviye olumlu yanıt verenler ile yanıt vermeyenlerin arasında bir farklılığın olduğuna işaret etti. Bu işaret, MD hasta grupları arasında tedavi yönlendirmeleri sırasında yapılabilecek değerlendirmede QEEG verileri ve üzerinde yapılacak istatistiksel analiz sonucu dikkate değer olarak görülmüştür. Bu da tedaviye karar verme sürecinde bazı dikkat çekici noktalara yön vermektedir.

Bunlar; Hasta gruplarının tedavi planı ile ilgili bütün rutin kurallar ele alındıktan sonra QEEG verileri analizleri yardımıyla bu tedavi yönteminden yararlanabilecekleri belirlemeye işaret etmek ve tedaviye yanıt vermeyeceği düşünülen hasta grupları için başka tedavi yöntemlerinin aralanması yönünde olanaklara başvurmaya aralamak olabilir. Bir diğer yandan gerek kullanılan yöntemin yeniliği gerekse yapılan çalışmaların henüz az olması ve kullanılan örneklem gruplarının küçük olması kesin ve net yargılarda bulunmanın erken olduğunun altının çizilmesi lazım.

Sonuç olarak bu çalışma QEEG kordans değerleri üzerinde yapılan istatistiksel analizler ile gruplar arası farklılığın olduğunu göstermiş ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Tüm bunlar birlikte ele alındığında bu yönde çalışmaların yoğunlaşması önem arz etmekte ve umut verici bir yaklaşım olarak görülebilir.

7. KAYNAKLAR

- Akar SA, Kara S, Agambayev S, Bilgiç V. (2015). Investigation of EEG signals of patients with major depression using chaotic features. In 2015 Medical Technologies National Conference october,p,: 1-4.
- Ak H. (2017) Trans Kraniyel Manyetik Uyarım (TMU) ve Hemşirelik Bakımı Konusunda Verilen Eğitimin Etkisinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Düzce
- Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), (2014). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı (Çev. Ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Anderson B, Mishory A, Nahas Z. (2006). Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men, Journal of ECT, 22(1), p.:49-53.
- APA (2007). The Diagnostins and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), American Pyschiatric Association, Washington DC.
- APA (1952). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1st ed., (DSM-I), Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1968). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd ed., (DSM-II), Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1980). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., (DSM-III), Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., (DSM-IV), Washington, DC, American Psychiatric Association.
- APA (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed., (DSM-V), Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Arıkan, MK, (1992). KANTİTATİF FARMAKO-EEG (I), Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2(3), s.: 18-21.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL, (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, The Lancet, 325(8437), p.: 1106-1107.
- Barker AT, Freeston IL, Jarraft JA, (1989). Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles, in Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology, Edited by Chokroverty S. Boston.
- Banki CM, Arato M, Papp Z, (1984). Thyroid stimulation test in healthy subjects and psychiatric patients. Acta Psychiatr Scand, 70(4),p.: 295–303.
- Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A, (2011). Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. Brain Topography, 24: p.: 54–64.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moeller HJ, (2013). Son behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. The world journal of biological psychiatry, 14(5), p.:334-385.
- Bayram A, Tarhan N. (2017). Transkraniyel Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics, 10(2),s.: 72-78.
- Beck AT, Epstein N, Harrison R. (1983). Cognitions, attitudes and personality dimensions in depression. British Journal of Cognitive Psychotherapy.
- Berlim MT, Van Den Eynde F, Daskalakis ZJ. (2013). Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) versus electroconvulsive therapy (ECT) for

- major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and anxiety*, 30(7), p.:614-623.
- Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, St El. (2016). *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants*. American Epilepsy Society, Chicago.
- Bruce J, (2007). *Dijital ve Analog EEG'nin Temel İlkeleri*. Editör: Şahiner T, 3. Baskı, Turgut Yayıncılık, İstanbul.
- Bremner J D, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1),p.: 115-118.
- Bora İ, Yeni SN, Gürses C, (2008). *Epilepsi*, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- Butler JA, Wolf SL, (2007). Putting the Brain on the Map: Use of Transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-ex tremity movement. *Phys Ther*, 87,p.: 719-36.
- Büyüköztürk Ş, (2019). *Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı*, Pegem Akademi, Ankara.
- Chronicle EP, Pearson AJ, Matthews C, (2005). Development and positioning reliability of a TMS coil holder for headache research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(1),p.: 37-41.
- Celik FH, Hocaoglu C. (2016). Major depressive disorder definition, etiology and epidemiology; A Review. *J Contemp Med*, 6(1), p.:51-66.
- Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, Cristancho P, O'reardon JP, (2012). Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry*, 73(4),p.:567-573.
- Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJ. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation*, 2012; 15, p.: 316– 325
- Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG, (1997). Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters, *Electroencephalography, Clinical Neurophysiology/Electromyography and motor control*,105(6),p.: 415-421.
- Doğan O, (2000). Depresyonun Epidemiyolojisi, *Duygudurum Dizisi*, 1, s.: 29-38.
- Delgado PL, Moreno FA, (1999). Role of norepinephrine in depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61, p.: 5-12.
- Doksat MK, Aslan S.(2006). Tekrarlanan Transkranial Manyetik Stimülasyon (rTMS) ve Depresyon Tedavisi. *New/Yeni Symposium Journal*, s.:44-2.
- Dursun M, (2009). EEG sinyallerinde uyku içciklerinin zaman ve frekans domeni özellikleri kullanılarak analizi, Yüksek lisans tezi, Konya
- Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. (1998). *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu*. Birinci baskı, Ankara.
- Ergüzel Tt, Özekes S, Gültekin S, Tarhan N, Sayar GH, Bayram A, (2015). Neural network based response prediction of rTMS in major depressive disorder using QEEG cordance. *Psychiatry investigation*, 12(1),p.: 61-65.
- George MS, Taylor JJ. (2014). *Theoretical Basis for Transcranial Magnetic Stimulation. A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation*.
- Gökçil Z, (2008). Epilepside Elektroensefalografi. In: Bora I, Naz S, Gürses C. *Epilepsi 1th ED*. Nobel tıp kitapevleri.
- Hackett N. (2018). QEEG phenotypes, depression and TMS. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 22(3), p: 23-26.

- Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V, (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010 Apr;3(2), p.:95-118.
- Holtzheimer P, Russo J, Avery DH. (2001) A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology bulletin*, 35(4), p.: 149-169.
- Hunter AM, Muthén BO, Cook IA, Leuchter A F. (2010) Antidepressant response trajectories and quantitative electroencephalography (QEEG) biomarkers in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 44(2), p.: 90-98.
- Işık E. (2003) *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*, Görsel sanatlar Matbaacılık, Ankara.
- Işık E, Uzbay T. (2009) *Güncel Temel ve Klinik Psikiyatri*. Golden Medya, Ankara, s.:129-144.
- Işık E, Işık U, Taner Y. (2013) *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. Ankara, Rotatıp Kitapevi.
- Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, Fava M. (2009) Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 19 (11),p.: 772-777.
- Karamustafalıoğlu O. (2018) *Temel ve Klinik Psikiyatri*, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Kaplan A, Sadock B, Sadock A. (2015) *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, eleventh edition.
- Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, Holsboer F.(2000) Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *European Journal of Neuroscience*, 12, p.: 3713-3720.
- Kim DR, Epperson N, Paré E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME. (2011) An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder, *Journal of Womens Health' s*, 20(2), p.:255-61.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2(3), p.:145-156.
- Leuchter AF, Cook IA, Mena I, Dunkin JJ, Cummings JL, Newton TF, Lachenbruch PA. (1994) Assessment of cerebral perfusion using quantitative EEG cordance, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 55(3), p.: 141-152.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. (2000) Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability, *Experimental Brain Research*, 133(4), p.: 425-430.
- Merton PA, Morton HB. (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, p.: 285-762.
- Mete HE. (2008) Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*, 11(3), s.:3-18.
- Metin B, Metin SZ, (2017) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda transkraniyel manyetik uyurım kullanımı. *Türkiye Klinikleri*, 10(2),s.:125.
- Meyer SE, Chrousos G, Gold PW. (2001). Major depression and the stress system: a life span perspective. *Development and psychopathology*, 13(3),p.: 565-580.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65, p.:732-741.
- Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. (2000) Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain, *Neuropsychopharmacology*, 23, p.: 205-215.

- Nemeroff CB. (1989) Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 50,p.:13-20.
- Nunez PL, Srinivasan R. (2006) *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG* Oxford University Press Second Edition. New York
- Nutt DJ, Davidson, JR, Gelenberg, AJ. (2010) International Consensus Statement on Major Depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, p.:71-8.
- Özçoban MA, Aydın S, Kara S, Tan O. (2015) Obsesif Kompulsif Bozukluğun EEG Ölçümüne Dayalı Fourier Dipol Yaklaşımı Yöntemi ile İncelenmesi Investigation of Obsessive Compulsive Disorder with FFT Dipol Approximation by Means of EEG.
- Özmen M. (2001) Depresyonda dinamik nedenler. *Duygudurum Dizisi*, 6, s.:283-287.
- Özpoyraz N. (2002) Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klinik Psikiyatri*, 4, s.:68-72.
- Öztekin MF. (2004) Elektroensefalografi, *Türkiye Klinikleri J Neuroloji* , 2,s.: 107-9.
- Pascual-Leone A, Wagner T. (2007) A brief summary of the history of noninvasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, 9(1),p.: 527-65.
- Paus T, Barrett J. (2004) Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: Implications for repetitive TMS treatment of depression. *Journal of Psychiatr Neuroscience*, 29(4), p.:268-279.
- Pell GS, Roth Y, Zangen A. (2011) Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms, *Progres in Neurobiology*, 93 (1), p.: 59-98.
- Pollock E, Schneider LS. (1990) Quantitative, waking EEG research on depression. *Biological Psychiatry*, 27(7), p, : 757-780.
- Poyraz BÇ, Poyraz CA, Özdemir A, Özmen M, Arıkan MK. (2009) Psikiyatrik Hastalıkların Teşhis ve Ayırıcı Teşhisinde Kantitatif EEG, *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 19.s.:24-27.
- Riehl, M. (2008) TMS stimulator design. *Oxford handbook of transcranial stimulation*, p.:13-23.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Diiorio R, Hallett M. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6),p.: 1071-1107.
- Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. (2014) The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques In *transcranial magnetic stimulation*, Humana Press, New York, NY. p.: 3-13
- Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E. (2006) Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21;31(9), p.:1841– 1853.
- Sachdev PS, McBride, R, Loo C, Mitchell PM, Malhi GS, Croker V. (2002) Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats, *Biological psychiatry*, 51, p.: 474-479.
- Sadock B, Sadock V, Kaplan A, (2007). *Comprehensive Textbook Of Psychiatry*, Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A, Sekizinci Baskı, Güneş Kitabevi, Cilt 2, s.: 1329-1512
- Sadock BJ, Sadock V, Ruiz P, (2015). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*, p.: 347–386.
- Sanacora G, (2002). Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. *Biological Psychiatry* HAH D'haenen. JA denBoer, P Willner (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, p.:739-749.
- Sanei S, Chambers JA. (2007) *EEG Signal Processing*, John Wiley & Sons, West Sussex.

- Schildkraut JJ, (1965). The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*,122(5),p.: 509–22.
- Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U, (2010). The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression, *Clinical Neurophysiology*, 40(1), p.: 37-43.
- Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. (2003) Challenges in preventing relapse in major depression: report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*, 77(2), p.:97-108
- Sneddon R, Shankle WR, Hara J, Rodriguez A, Hofman D, Saha U, (2006). QEEG monitoring of Alzheimer's disease treatment: a preliminary report of three case studies. *Clinical EEG and neuroscience*, 37(1), p.: 54-59.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. (2000) Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*,157(10),p.:1552–1662.
- Stone MAH. (2007) Duygudurum Bozukluklarının Tarihsel Yönleri. Oral T(çev ed) , The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders.
- Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. (2012) Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging, *European Journal Neuroscience*, 35, p.: 805-825
- Sutter R, Kaplan P. (2017) The history of continuous EEG monitoring, *Continuous EEG Monitoring*, p.: 3-12
- Tamam L, Zeren T. (2002) Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, s.: 11-18.
- Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kağan G. (2012) Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression, *Clinical EEG and Neuroscience*, 43 (4), p.: 279-284.
- Thase ME. (2009) Mood disorders: Neurobiology. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Türkçapar MH. (2004) Melankolili Depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 7, s.: 20-31.
- Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. (2007) Noninvasive human brain stimulation. *Annual Reviews*, 9, p.:527-565.
- Weissman MM, Bruce LM, Leaf PJ. (1991) Affective disorders, in *Psychiatric disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area study*, L.N., Robins, D.A., Regier (Ed), Newyork, Free Press, p.:53-80.
- Williamson PD, Thadani VM, French JA, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS. (1998) Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia*,39(11)p.: 1182-8
- Wurtman RJ. (2005) Genes, stress, and depression. *Metabolism*,54(5), p.:16– 9
- Yazgan E, Korurek M. (1996) Tıp Elektronigi, TÜ Matbaası, s: 220
- Yazıcı MO. (2007) Duygudurum Bozuklukları: Kavram ve Tarihçe, *Türkiye Klinikleri* 3(29),s.:1-4.
- Yetkin S, Özgen F. (2007) Tarihsel Bakış İçinde Depresyon, *Türkiye Klinikleri* 3 (47), s.:1-5
- Yöney H. Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Psikiyatrik Uygulamaları, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001; 12(4),s.:293-300.
- Yücel A, Coşkun P. (2018) Nöropazarlama Literatür İncelemesi, *Firat University Journal of Social Sciences/Sosyal Bilimler Dergisi*, 28(2).
- Zaman R, Thind D, Kocmur M. (2008) Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neuro endocrinology letters*, 29, p.:147-160.