

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEPRESİF BOZUKLUKTA REPETETİF TRANSKRANİYAL
MANYETİK UYARIM (rTMU) TEDAVİSİNE YANIT AÇISINDAN
ÖNGÖRÜCÜ (PREDİKTİF) ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÖZGEN ÖZÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ BUKET CİNEMRE

Antalya, 2021

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

ÖNSÖZ

'Bir gün dönüp geçmişe baktığınızda, mücadelelerle geçen yılların hayatınızın en güzel yılları olduğunu fark edeceksiniz.'

S. Freud

2006 yılında başladığım tıp serüvenimde zorlu bir durak noktası olan tezimin önsözünü yazıyorum. Bir hekim olarak hem hüznü hem de mutluluk verici olsa da yaşadığım gelecek kaygısı bu mutluluğu ve hüznün telaşını gölgede bırakıyor. Daha huzurla ve umutla dolu gelecek özlemi ile bu satırları yazıyorum. Eğitimimin son basamağı, uzmanlığımın ilk adımı olan bu süreçte ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlığımı tamamlamanın eşiğindeyken Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı Anabilim dalının bir parçası olup burada bulunduğum için kendimi şanslı hissediyorum.

Bu süreçte yolumuza ışık olan hocalarımız sevgili Doç. Dr. Mehmet ERYILMAZ'a, Prof. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Özmen METİN'e ve aynı zamanda tezimin sorumlu hocası olan; sadece 'hoca' olmakla kalmayıp aynı zamanda hayat konusunda bize yol gösterici olmaktan çekinmeyen ve beni mesleğim konusunda her tükendiğimde yeniden motive eden Dr. Öğr. Üyesi Buket CİNEMRE'ye, Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU'na, Öğr. Gör. Dr. Ali ERDOĞAN'a, tüm beraber çalıştığım sevgili ekip arkadaşlarım ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım anabilimdalı sekreterimiz Fatma ÇETİNER'e ve diğer sekreterlerimiz, hemşirelerimiz ve personellerimize, özellikle tezimin veri toplama aşamasında her türlü desteğiyle yanımda olan TMU polikliniğinde görevli Hakime MASAT'a,

Bu Ortadoğu coğrafyasında bir kız çocuğuna verilebilecek her türlü maddi ve manevi desteği veren ve her an yanımda olan, ilk öğretmenlerim sevgili anne ve babama, emekleri her an üzerimde olan beni bugüne taşıyan tüm öğretmenlerime; zorlu süreçte manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Murat'a ve tüm yaramazlığı ve enerjisi ile beni yoran ancak bir gülüşü ile tüm yorgunluğumu unutturan en değerli varlığımız oğlum Atay'a hayatımda oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK TANIMI.....	6
2.2. MDB EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.3. BELİRTİLER VE BULGULAR	8
2.3.1. Genel Görünüm.....	8
2.3.2. Ana Belirti ve Bulgular	9
2.3.3. Bilişsel Yetiler	9
2.3.4. Düşünce Süreci ve İçeriği	9
2.4. TANI KRİTERLERİ	10
2.4.1. DSM-5'e göre MDB Tanı Ölçütleri	10
2.5. MDB ETYOLOJİSİ	12
2.5.1. Genetik Faktörler.....	12
2.5.2. Psikososyal Faktörler	13
2.5.3. Biyolojik Faktörler.....	15
2.5.4. Nörogenetik Faktörler	18
2.5.5. Bilişsel Teori.....	18
2.6. DEPRESYONUN ALT TÜRLERİ	19
2.7. MAJOR DEPRESİF BOZUKLUKTA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	22
2.8. DEPRESYON TEDAVİSİNDE HEDEFLER	22
2.8.1. Depresyon Tedavisinde Yanıt 'Response'	23
2.8.2. Depresyon Tedavisinde Düzelme 'Remisyon'	23
2.8.4. Depresyon Tedavisinde Depreşme 'Relaps' ve Tekrarlama 'Rekürrens'	24
2.9. TEDAVİ YANITININ ÖLÇEKLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ	25
3. RTMU(TTMU)-TEKRARLAYICI TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM	25
3.1. TMU'NİN TARİHÇESİ	25
3.2. TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM CİHAZININ ETKİ MEKANİZMASI	27
3.3. ATIM GÜCÜ VE MOTOR EŞİĞİN BELİRLENMESİ	29
3.4. TMU TEDAVİSİNİN UYGULANDIĞI LOKASYON	30
3.5. TEKRARLAYAN (REPETETİVE) TMU-(RTMU)	31
3.6. RTMU TEDAVİSİNİN KULLANIM ALANLARI	32
3.7. RTMU TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE KONTRENDİKASYONLARI	32

4. MDB VE TMU TEDAVİSİ	33
4.1. DEPRESİF BOZUKLUKTA TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM TEDAVİSİ	34
4.2. DEPRESİF BOZUKLUKLARIN TMU İLE TEDAVİSİNDEN FAYDA GÖRMEYİ	
ÖNGÖREBİLECEK BİYOLOJİK VE KLİNİK BELİRTEÇLER.....	34
5. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP (PERSONALIZED MEDICINE)	
PERSPEKTİFİNDEN TMU TEDAVİSİ	35
6. KLİNİĞİMİZDE UYGULANAN TMU TEDAVİ PROTOKOLÜ	36
7. GEREÇ VE YÖNTEM	39
7.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ.....	39
7.2. KULLANILAN GEREÇLER	40
7.2.1. <i>Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)</i>	40
7.2.2. <i>Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)</i>	40
7.2.3. <i>Richard-Campell Uyku Ölçeği (RCUÖ)</i>	41
7.2.4. <i>Sosyodemografik Veri Formu</i>	41
7.3. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI	41
7.4. ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	41
8. BULGULAR	42
8.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER.....	42
8.1.1. <i>Sosyodemografik özellikler</i>	42
8.1.2. <i>Hastalıkla ilgili özellikler</i>	44
8.1.3. <i>Tedavi ile ilişkili Özellikler</i>	47
8.1.4. <i>Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri</i>	48
8.1.5. <i>rTMU Tedavisinin Depresyon Ve Diğer Belirtiler Üzerine Etkileri</i>	54
8.1.6. <i>Remisyonla ilişkili Faktörler</i>	54
8.2. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN REMİSYON İLE İLİŞKİSİ	55
8.3. KLİNİK ÖZELLİKLERİN REMİSYONA GİRMEYLE İLİŞKİSİ.....	57
8.4. SOYGEÇMİŞ VE ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİNİN REMİSYONLA İLİŞKİSİ.....	60
8.5. TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİN REMİSYONLA İLİŞKİSİ	62
8.6. REMİSYONLA İLİŞKİLİ ÖNGÖRÜCÜ FAKTÖRLERİN İKİLİ REGRESYON ANALİZİ İLE	
İNCELENMESİ	63
9. TARTIŞMA	64
ÖZET	76
KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR DİZİNİ

DSM-5	Dagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
ICD	International Classification of Diseases
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
FDA	Food and Drug Administration
TMU	Transkraniyal Manyetik Uyarım
rTMU	Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarım
BAÖ	Beck Anksiyete Ölçeği
EKT	Elektrokonvulsif Tedavi
KGI	Klinik Global İzlem- Hastalık Şiddeti Ölçeği
HDDÖ	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
RCUÖ	Richard-Campell Uyku Ölçeği
MDB	Major Depresif Bozukluk
HPA	Hipotalamopituitar Aks
SSRI	Seçici Serotonin Reseptör İnhibitörü
SNRI	Serotonin-Noradrenalin Gerilim İnhibitörü

CRH	Kortikotropin Releasing Hormon
GWAS	Genome-Wide Association Studies
BDNF	Beyin Türevi Nörotrofik Faktör
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
5-HIAA	5-hidroksi indol asetik asit
MEP	Motor Uyarım Potansiyeli
ASK	Anterior Singulat Korteks
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
MC	Motor Korteks
İME	İstirahat motor eşiği
EEG	Elektroensefalogram
EKT	Elektrokonvulsif Terapi
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: MAGNETİK AKIM ÇİZGİLERİNİN ŞEMATİK GÖSTERİMİ	29
ŞEKİL 2: TMU CİHAZININ 8 ŞEKİLLİ BOBİNİ.....	30
ŞEKİL 3: TMU TEDAVİSİNDE ATIM DESENLERİ	31
ŞEKİL 4: TMU UYGULAMASINDA DİKKATE ALINAN ÖLÇÜM NOKTALARI.....	37
ŞEKİL 5: ULUSLARARASI 10 20 SİSTEMİNE GÖRE ELEKTROT YERLEŞİM NOKTALARI.....	38
ŞEKİL 6: A) TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HDDÖ ORTALAMA PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMALI SUNUMU, B) TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BAÖ ORTALAMA PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMALI SUNUMU, C) TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI RCUÖ ORTALAMA PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMALI SUNUMU.	54

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: HASTALARIN SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLERİ	43
TABLO 2: HASTALIKLA İLGİLİ SOSYODEMOGRAFIK VERİLER	45
TABLO 3: TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ VERİLER	49
TABLO 4: HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ VERİLERİ	50
TABLO 5: KADIN HASTALARA YÖNELİK SOSYODEMOGRAFIK VERİLER	53
TABLO 6: SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLERİN REMİSYON İLE İLİŞKİSİ	56
TABLO 7: ÖLÇEK PUANLARININ REMİSYON İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	58
TABLO 8: SOYGEÇMİŞ VE ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİNİN REMİSYONLA İLİŞKİSİ.....	60
TABLO 9: rTMU TEDAVİSİ SONRASINDA REMİSYONA GİREN VE GİRMEYENLERİN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	62
TABLO 10: İKİLİ LOJİSTİK REGRESYON MODELİNDE REMİSYONLA İLİŞKİLİ ÖNGÖRÜCÜ FAKTÖRLER	63

1. GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB) dünya üzerinde yaygınlığı her geçen yıl giderek artan; kişide hemen her alanda yüksek düzeyde işlevsellik kaybına yol açan bir ruhsal hastalıktır. 2010 yılında 291 hastalık için yapılan Küresel Hastalık Yüklü Çalışması (Global Burden Of Disease Study)'nda sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (Disability-adjusted life years/DALYs) hesaplamasında, MDB tanısı hastalıklar sıralamasında 15. sıradan 11. sıraya yükselmiştir. 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde depresyonun ekonomik yükü MDB, bipolar bozukluk ve distimi tanıları dahil olmak üzere 83,1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. MDB tedavisinde ilaç tedavileri 'birinci sıra tedavi' olarak kabul edilir. Buna rağmen hastaların 3'te 1'inde ilaç tedavisinin yeterli olmadığı görülmektedir. Literatürde 'tedaviye direnç' olarak tanımlanan bu durumlar için tedavi algoritmalarında ilaç değişikliği, çeşitli kombinasyon ve güçlendirme tedavileri ile nöromodülatör tedaviler gibi tedavi seçeneklerini hekime sunan bir yaklaşım benimsenmiştir.

Tedaviye dirençli depresyon tedavisinde son yıllarda öne çıkan nöromodülatör tedavi yöntemlerinden biri olan repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarımdır (rTMU). rTMU tedavisinde saçlı deri üzerinden uygulanır ve uygulama alanı altında bulunan kortikal beyin alanına belirlenen frekanslarda manyetik uyarımlar yapılır. Ardışık olarak uygulanan manyetik uyarımın ilgili beyin bölgesinde belli süreyle aktivite artışı ya da azalmasına yol açtığı gözlemlenmiştir. Buna dayanarak rTMU bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için araştırılmaya başlanmış; olumlu yanıtlarla birlikte tedavilerde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda rTMU'nin majör depresyon tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu gözlenmiştir. 2008'de FDA tarafından onaylanmasından sonra bu yöntem özellikle tedaviye dirençli depresyonun tedavisinde non-invaziv bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmıştır.

rTMU cihazının çalışma mekanizması, bobin adı verilen bir aparatın içinden geçirilen elektrik akımının manyetik bir alan oluşturması ve manyetik alanın yakında bulunan kortikal dokuda elektriksel uyarımı tetiklemesi prensibine dayanır. İşlem sırasında bobin saçlı deriye yakın bir pozisyonda ilgili kortikal bölge üzerine yerleştirilir ve bu bobin üzerinden belli frekans ve amplitüdde manyetik uyarım belli bir süre içinde verilir. Merkezde 1 ila 4 Tesla değerine kadar ulaşabilen manyetik alan bobin yüzeyinden uzaklaştıkça çok hızlı bir şekilde azalır. Hasta birey üzerinde antidepresan etki mekanizması tam olarak netlik kazanamamakla

birlikte, yapılan çalışmalar rTMU'nin beynin çeşitli bölgelerinde kan akımını, beynin değişik bölgeleri arasındaki bağlantıları, nrotranmitter sistemlerini, gen ekspresyonunu ve en önemlisi sinir hücrelerinde nöroplastisiteyi etkilediğini göstermektedir.

Kişiselleşirilmiş (personalized) ya da diğer adıyla hassas (precision) tıp kavramı her bir hasta için tedavi ve bakımın özelleştirilmesi gerektiğini savunan tıbbi disipline verilen addır. Bu disiplinde herhangi bir hastalığın tedavisi planlanırken hastanın genetik ve epigenetik özelliklerine ilişkin verileri, biyoloğik belirteçleri, klinik belirtileri ve çevresel etkilerin hepsinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Sonuçta hedef, hastanın içinde bulunduğu fiziksel/ruhsal hastalık halinin en doğru biçimde tanımlanıp en etkin tedavinin en kısa zamanda başlatılarak hastalıklar için mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamaktır. Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı son yıllarda psikiyatri alanında önem kazanmaya başlamıştır. Güncel çalışmalarda her bir psikiyatrik hastalık için özellikle tedavi açısından öngörücü özelliklerin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

rTMU tedavisinin etkinlik çalışmalarında pozitif sonuçlar daha fazla olmakla birlikte bir grup hastanın rTMU tedavisine iyi yanıt vermediği gözlenmiştir. Bir hastanın tedaviye yanıt düzeyini belirlenmesi için en az 3 haftalık (yani toplamda 15 seanslık) bir uygulama döneminin geçmesi önerilmektedir. Bu süre rTMU tedavisine yeterli yanıt göstermeyen hastalar için daha etkin tedavi seçeneklerine geçilmesi açısından zaman kaybına neden olmaktadır. Sonuç olarak, tedaviye başlamadan önce hangi hastaların rTMU tedavisine yeterli, hangi hastaların yetersiz yanıt vereceğini öngörebilmek; yani hastayı kişiselleştirilmiş tıp bağlamında değerlendirmek önemli hale gelmektedir. Konuyla ilgili yapılan çok az sayıda çalışmada yaş ve hastada komorbid anksiyete olması rTMU tedavisine yanıt ile ilişkisinin olduğu elirtilmiştir.

Yukarıda bahsettiğimiz veriler ışığında çalışmamızda depresyon tedavisinde rTMU tedavisine yanıt düzeyinin farklı klinik, demografik ve çevresel faktörü değerlendiren kapsamlı bir yaklaşımla olası öngörücülerini tespit etmeyi amaçladık. Belirlenecek ngrc özellikler sayesinde depresyonun rTMU ile tedavisinde kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı kolaylaştırabileceği böylelikle tedavi süresince hem zaman kaybının önlenmesi hem de maliyet etkin tedavi uygulanması açısından hekimlere fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresif Bozukluk Tanımı

Depresyon bir diğer adıyla çökkün olma hali derin üzüntü bazen de bunaltının dahil olduğu duygudurum ile beraber seyreden düşüncede konuşmada motor ve bedensel işlevlerde yavaşlama gözlenen tüm bunlara ek olarak değersizlik, suçluluk duygularının da eşlik edebildiği sendromlar bütünüdür (1). Orhan Öztürk'ün Ruh Sağlığı ve Hastalıkları adlı kitabında depresyonda olma halini iki gruba ayırmış; ruhsal çökkünlükleri bedensel ya da ruhsal başka bir hastalığa bağlı olmadan ortaya çıkan ya da bedensel ya da ruhsal başka bir hastalığa ikincil ortaya çıkan olarak sınıflandırmıştır (2).

Depresyon sözcüğü etimolojik olarak "aşağı bastırmak" anlamına gelen Latin kökenli 'deprimere' fiilinden türetilmiştir. Hipokrat İ.Ö. 5. yy'da bu dönemleri geçiren kişiler için 'melankoli' tabirini kullanmış ve hastalığın insan vücudunda bulunan kara safra denilen sıvıdan kaynaklandığını öne sürmüştür. Aristoteles'ten beri 'melankoli' özellikle erkeklerde görülen derin düşünebilme ve yaratıcılığın bir yan etkisi; güçlü ve zengin entelektüel kabiliyetlerin bir işareti olarak düşünülmüştür. Doğu kültüründe İbni Sina ortaçağ döneminde çökkünlük olarak tariflediği olgularla depresyon tanımını desteklemiştir. Edebi eski kaynaklara bakıldığında 14. yy'dan itibaren, "to depress" fiili, "ruhen boyun eğdirmek; ruhen çökertmek" anlamında kullanılmaya başlanmıştır. Ruhsal çökkün olma hali tarihsel sürece bakıldığında daha çok edebi eserlerde göze çarpmaktadır. 1665 yılında, İngiliz yazar Richard Backer "Chronicle" adlı edebi eserinde, "ruhen büyük bir depresyonda" olan bir kimseden bahseder. Benzer anlamda kelimenin kullanımı İngiliz kökenli yazar Samuel Johnson'un 1753 yılı edebi eserlerinde de göze çarpar (3). 19. Yüzyılda melankoli terimi kullanımı yaygın olsa da 'depresyon' terimi tıbbi literatürde yer almaya başlamış; Avrupa'da ise hastalığı ik tanımlayan kişi Krapelin olmuştur. Kraepelin, melankolinin farklı türlerini "depressive states" olarak adlandırmıştır (4). Ancak 19. yüzyılın ikinci yarısında hastalıkları açıklamada anatomik değişiklikleri anlamada yaşanan zorluklar nedeni ile gözlemlere dayalı kuramsal görüşler hâkim olmaya başlamıştır. Fransız bir psikiyatrist olan Jean Pierre Falret, 1854 yılında bazı depresyondaki hastaların zaman içinde taşkınlık geliştirdiklerini, sonrasında da tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildiğini gözlemlemiş ve bu döneme dalgalanan delilik anlamına gelen "folie circulaire" adını vermiştir (5). Emil Kraepelin ise 'Dementia Precox' olarak adlandırdığı bu grup hastaları mani ya da çökkünlük atakları olarak sınıflamayıp

döngüsel özellik görülen farklı bir süreç olduğu öngörüsünde bulunmuştur (6). Uzun bir süre DSM tanılama sisteminde manik depresif hastalık olarak tanımlanırken sonraki güncellemelerle tek uçlu ve iki uçlu duygudurum bozukluğu olarak ayrılmıştır (7). DSM-4'te duygudurum bozuklukları olarak sınıflandırılan bu hasta grubu DSM-5'te 'İki uçlu ilişkili bozukluklar' ve 'Çökkünlük Bozuklukları' olarak iki farklı hastalık sınıflaması yapılmıştır (8).

2.2. MDB Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılındaki Akıl Hastalıkları Raporu verilerine göre dünya üzerinde 322 milyondan fazla insanın bu hastalıktan etkilendiği ve bu oranın her yıl artan bir seyir izlediğini belirtmiştir. Bu sayı dünya nüfusunun %4.4'üne karşılık gelmektedir. Etkilenen kişinin yüksek düzeyde işgücü kaybına neden olmaktadır (9). Türkiye'de MDB görülme sıklığı 2014 yılında yapılan bir çalışmada 3 milyon 260 bin 677 kişi olarak rapor edilmiştir (10). Diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında yüksek bir sayı olarak görünmektedir.

Majör depresif bozukluğun 12 aylık prevalansı ülkeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir ancak ortalama %6 şeklinde bir oran verilebilir (11). 2014 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada MDB'un yaşam boyu ve 12 aylık yaygınlık tahminleri, yüksek gelirli 10 ülkede %14,6 ve %5,5 iken; düşük ve orta gelirli 8 ülkede %11.1 ve %5,9 olarak tespit edilmişti. Aynı çalışmada MDB'ta ortalama başlangıç yaşı, yüksek gelirli ülkelerde 25.7; düşük ve orta gelirli ülkelerde 24 olarak belirlenmişti. Kadın erkek hasta oranı yaklaşık 2:1 idi. Yüksek gelirli ülkelerde daha genç yaş, daha yüksek 12 aylık prevalans ile ilişkilendirilirken buna karşılık, birkaç düşük-orta gelirli ülkede, ileri yaş daha yüksek MDB olasılığı ile ilişkilendirilmişti (12). Bir başka çalışmada ise MDB'un 12 aylık prevalansına bakıldığında ülkeler arası gelir düzeyi ile ilişkili anlamlı bir fark saptanmamıştı (13). Birinci basamakta her on hastadan birinde depresif belirtiler görüldüğü, çoğu hastanın tanısının ise birinci basamakta atlandığı düşünülmektedir (14). Kültürel faktörlerden bağımsız olarak genel popülasyonda bakıldığında kadın erkek hasta oranı genel olarak 2/1 olup her iki cinsiyette de yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında ilk zirve, beşinci ve altıncı yıllarında da daha düşük şiddette ikinci bir zirve ile presente olduğu bildirilen çalışma bulunmaktadır (15).

İntihar girişimleri ise MDB tanılı hastalarda sık karşılaşılan halk sağlığı sorunu olarak önemli bir yer tutar (16). Dünyada her yıl 800.000'e yakın insan depresyonun neden olduğu intiharlar nedeniyle ölmektedir (17). 15-29 yaş grubunda ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak belirlenmiştir (18). Ülkemizde intihar üzerine yapılan en güncel tarama çalışmasında 2009 yılı için kaba intihar hızı yüz binde 4,02 iken; 2018 için 3,88'dir. On yıllık süreçte intiharların en sık gözlemlendiği cinsiyet erkek cinsiyet olup, en sık gözlemlendiği yaş aralığı ise 15-24 yaş arasındır. Türkiye'nin kaba intihar hızının on yıllık süreç içerisinde yüz bin kişide 3,5-4 arası olduğu tahmin edilmektedir (19).

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmanın sonucuna dayanarak MDB'un başlamasına neden olan durumun kişilerin yaşadıkları yaşam olaylarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yaşam olayları dışında hastaların sosyoekonomik düzeyleri, yaşam standartları, medeni durumları depresyon için tetikleyici etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır (20). MDB'un ilk atağının görüldüğü dönem midadolesan dönemden 40'lı yılların ortalarına kadar uzanır ancak neredeyse % 40 gibi yüksek oranda hasta grubu 20 yaşından önce ilk depresyon atağını yaşar. 20'li yaşların ortalarında ortalama başlangıç yaşı 25 yıl (18-43) dır (21). Kadın hastalarda depresif semptomlar açısından riskli dönemlerden biri perimenapozal dönemdir. Hastada önceden geçirilmiş depresyon öyküsü, postpartum duygudurum bozukluğu ya da premenstruel disforik bozukluk öyküsü bulunması ve sosyal desteğin zayıf olması gibi etkenler bu dönemde psikiyatrik bozukluk görülme riskini artırmaktadır (22).

2.3. Belirtiler Ve Bulgular

2.3.1.Genel Görünüm

MDB tanılı hastada genel yüz görünümünde belirginleşme, alın çizgileri belirginleşmiş, yüzünde üzüntülü ifade belirgindir. Hastaların genellikle özbakımı azalmıştır, hastaların hareketlerinde yavaşlama dikkati çeker. Bazı hastalarda ajitasyon ön plandadır, tedirgin ve sıkıntılı görünüm göze çarpar (23). Hafif orta derece depresyonlarda hasta kendini ifade etmekte zorlanmazken ağır depresif süreçlerde iletişim kurmak zor olabilir. Ses tonu alçak sesli ve yavaştır. Çok ağır çökkün durumda olan bazı hastalarda hiç konuşmama hali 'mutizm' görülebilir. Hastanın etrafında olup bitene karşı kayıtsız ve duygusuz olması dikkati çeker (24).

2.3.2. Ana Belirti ve Bulgular

MDB'ta en sık görülen bulgular üzüntü, bunaltılı duygudurumu hali, isteksizlik, ilgi azlığı, zevk alamama, enerji azlığı, çabuk yorulma, dikkatini sürdürmede ve yoğunlaşmada zorluk, yetersizlik suçluluk düşünceleri, uykuda azalma ya da artma, iştah ve kiloda artma ya da azalma, intihar düşünceleri ya da somut girişim öyküsünün olması, psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon hali olarak sıralanabilir. Hastaların ruhsal muayene sırasında kolaylıkla ağladığı gözlenir. MDB'ta görülen üzüntülü olma hali; normal üzüntü ve yas sürecinden farklı olarak tanımlanmaktadır. DSM-5'te üzgün olma kriterine ek olarak 'umutsuz olma' da eklenmiştir (8). Kişinin üzüntülü olma haline anksiyete bulguları eklenebilir. Hastalarda yoğun tedirginlik ve öfke hali de gözlenebilir (25).

2.3.3. Bilişsel Yetiler

Depresif hastanın bilinci açıktır. Yer, zaman, kişiye yönelim bozukluğu gözlenmez. Unutkanlık hali depresif hastalara sık eşlik eden bir bulgudur. Literatürde öznel bellek yakınmaları olarak adlandırılmakta ve yüksek oranda depresyon ile ilişkilendirilmektedir(26). Bazı hastalarda sadece unutkanlık semptomu ile başvurabilirler. Ancak burada bahsedilen unutkanlık bilişsel bir bozukluktan öte üzüntü ve dikkat dağınıklığına ikincil gelişen bir süreçtir. Bazı hastalarda unutkanlık demans tablosuyla karışabilir(2). Depresyonda algı bozukluğu gözlenmez. Ağır depresif tablolarda suçlayıcı, aşağılayıcı içerikli işitme sanrılarından hastaların yakındığı gözlenebilir. Kimi hastalarda kendini ve çevreyi farklı algılama da denilen depersonalizasyon, derealizasyon belirtileri de olabilir(24).

2.3.4. Düşünce Süreci ve İçeriği

MDB ile takipli hastalarda düşünce hızının yavaşladığı gözlenir. Düşünce içeriği genellikle yaşanan pişmanlıklar, olumsuz yaşantılardan oluşur. Hastalar geçmişe dönük yaşantılarını sürekli tekrar eder ve yaşadıklarından dolayı kendilerini suçlayıcı tavır takınırlar. Kendini sürekli suçlama ve pişmanlık dolu düşüncelerinden dolayı suçlarlar(2). Hastaların benlik saygısı azalmıştır. Değersizlik düşünceleri çok sık görülür. Bu düşünceler hastanın her

türlü cezalandırılmayı kabullenmesine yol açar. Hastalarda intihar ve kendine zarar verme davranışları görülebilir. Bazı depresif hastalarda aşırı bedensel uğraşlar vardır. Bedensel uğraşlar genellikle bunaltı ve konversiyon şeklinde gözlenebilir(24). Çoğu hastanın kliniğine somatizasyon bulguları da eşlik edebilir.

2.4. Tanı Kriterleri

Psikiyatrik hastalıklarda tanı konulması için iki temel tanı algoritması kullanılmaktadır. Bunlardan biri 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' kısaltılmış adı 'DSM' olan; diğeri de 'International Classification of Diseases'kısaltması 'ICD' olarak adlandırılan yönergelerdir. Her iki sınıflandırma yani DSM ve ICD, hastane, ayakta tedavi ve toplum sağlığı merkezlerinde MDB'yi teşhis etmek için klinisyene yol gösterici olarak kullanılmaktadır ancak günümüzde DSM sınıflaması, ruhsal hastalıkların sınıflamasında daha sık tercih edilen sınıflandırma sistemi olmuştur. DSM ruhsal hastalık tanı algoritmaları en son 2013 yılında güncellenmiş; DSM-5 adı altında güncellemeler ve yeni tanı alt başlıkları eklenmişti (8).

2.4.1. DSM-5'e göre MDB Tanı Ölçütleri

MDB tanısı daha önceki DSM sınıflamalarında "Duygudurum bozuklukları" başlığı altında yer alırken, DSM-5'te "Bipolar ve ilişkili bozukluklar" ve "Depresif bozukluklar" olarak iki farklı tanı grubuna ayrılmıştır. Depresif Bozukluklar tanı başlığı altında birçok yeni alt tanı başlığı eklenmiştir. Bu tanılar yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, kalıcı depresif bozukluk ve adet öncesi disforik bozukluk olarak sıralanmaktadır (27).

Depresyon atakları düzelmezse ve uzun süre devam ederse kronik depresyon olarak tanımlanır. Depresif belirtiler en az 2 yıl boyunca çoğu günlerde herhangi bir remisyon dönemi olmadan en az 2 ayı geçerse, duruma kalıcı depresif bozukluk veya distimi denir (28).

Genel anlamda depresif bozukluk tanı kriterleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

A- Aşağıda belirtilen semptomlardan en az beş ya da daha fazlası; aynı 2 haftalık süre boyunca mevcut olması ve bu semptomlardan en az biri depresif ruh hali veya ilgi ve zevk kaybı olmalıdır.

1- Kişinin kendi ifadesi veya başkaları tarafından yapılan gözlemle (örn. ağlamaklı görünür) belirtildiği gibi, günün çoğunda, neredeyse her gün devam eden depresif ruh hali. (Not: Çocuklarda ve ergenlerde rahatsız edici bir ruh hali olabilir)

2- Günün çoğunda, hemen hemen her gün günlük faaliyetlere olan ilgide veya alınan zevkte önemli ölçüde azalma (öznel veya gözlemle belirtildiği gibi).

3- Hasta belirgin diyet yapmadan meydana gelen önemli kilo kaybı (örneğin, bir ay içinde vücut ağırlığının% 5'inden fazla bir değişiklik) veya neredeyse her gün olan iştahta azalma ya da artma,

4- Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması,

5- Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da psikomotor retardasyonun olması,

6- Hemen hemen her gün, yorgunluk, bitkinlik ya da enerji kaybının öznel ya da gözlemsel olarak ifade edilmesi,

7- Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan sanrısız olarak tarfilenebilen suçluluk duygularının olması,

8- Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinin azalması ya da kararsızlık,

9- Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölme korkusu değil), belirli bir planla tekrarlayan intihar düşüncesi veya intihar girişimi öyküsünün olması,

B- Yukarıda sayılan semptomların sosyal, mesleki veya diğer önemli alanlarında klinik olarak da gözlenebilen seviyede işlevselliğinin kaybı,

C- Yukarıda belirtilen semptomlar bir maddenin fizyolojik etkilerine veya başka bir tıbbi duruma bağlanmamaktadır,

D- Majör depresif atakların ortaya çıkışı; şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya diğer tanımlanmış ve belirtilmemiş şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamamaktadır.

E-Hasta hiç manik ya da hipomanik atak geçirmemiş olmalıdır (29).

2.5. MDB Etiyolojisi

Depresyon oluşum mekanizmaları hakkında yapılan çok sayıda çalışma ve bilgi birikimine rağmen hastalığın oluş nedenini açıklayabilen bir mekanizma henüz netlik kazanmamıştır. Depresyon oluşum mekanizmalarına dair sayısız teori vardır. Bu teoriler genellikle hayvan deneyleriyle yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sayesinde depresyon oluşum mekanizmalarına ilişkili olası yolların keşfi ile ortaya çıkmışlardır. Bu nedenle, majör depresif bozukluğun patofizyolojisini anlayabilmek için klinik çalışmalarla doğrudan ilişkilendirilen mekanizmalara üzerine odaklanmak, hem biyolojik hem de psikososyal faktörleri incelemek daha doğru bir yaklaşımı mümkün kılar. Aşağıda depresyon oluşum mekanizmaları üzerine belli başlı teoriler sıralanmıştır.

2.5.1. Genetik Faktörler

Son çalışmalar, epigenetik ile MDB'un moleküler mekanizması arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir (30). Aile verileri, bir ebeveynin duygudurum bozukluğu varsa, bir çocuğun duygudurum bozukluğu için yüzde 10 ila 25 arasında bir riske sahip olacağını göstermektedir. Her iki ebeveyn de etkilenirse, bu risk kabaca iki katına çıkar. Etkilenen aile üyeleri ne kadar fazlaysa, çocuk için risk o kadar büyük olur (24). Etkilenen aile üyeleri daha uzak akrabalar yerine birinci derece akrabalarsa risk daha artmaktadır. Unipolar ve bipolar bozukluklar birlikte ele alındığında monozigotik ikizlerde duygudurum bozukluğu için yüzde 70 ila 90'lık bir uyum oranı bulurken, aynı cinsiyetten dizigotik ikizler yüzde 16 ila 35'tir. Bu sonuç duygudurum bozuklukları için genetik faktörlerin rolünü açıklayan en göze çarpan veridir (31). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmalardaki değişiklikler, stress ve çevresel faktörlere yanıt olarak MDB gelişimini kolaylaştırmaktadır (32).

MDB'li hastaların birinci derece akrabalarında MDB riskinin üç kat arttığını gösteren çalışmada için kalıtım derecesi yaklaşık % 35 olarak belirlenmiştir (33). Ayrıca major depresif bozukluk ile şizofreni ve bipolar bozukluk gibi diğer psikiyatrik bozukluklar arasında genetik örtüşme tanımlanmıştır. MDB genetik yükü oldukça polijenik ve heterojendir. MDB fenotiplerinin heterojenliği ile birleştiğinde çok sayıda gen içerdiği belirtilmektedir (34). 100.000'den fazla denekle yapılan yeni çalışmalarla MDB ile kuvvetle ilişkili bir fenotip olan nevrotiklik için birçok genom çapında anlamlı lokus olduğu gösterilmiştir (35), (36).

Son zamanlardaki başarılı genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS'lar), 80'den fazla replike lokus tespit ederek depresif semptomlar açısından merak uyandırmaya başlamıştır (37). Major depresyon için GWAS çalışmasında gen havuzu değerlendirmelerinde yeterli verinin olmaması, bazı genetik alttiplerin sadece stres faktörlerine ve diğer olumsuz çevresel koşullara maruz kalındığında risk oluşturmasıyla açıklanmaktadır (38). Bu ilişki gen-çevre (G×E) etkileşimi olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte, sodyum bağımlı serotonin taşıyıcı (SLC6A4), CRH reseptörü 1 (CRHR1) ve peptidil-prolil cis-trans izomeras (FKBP5) gibi çeşitli potansiyel aday genler de major depresyon gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Epigenetik ise GxE etkileşimlerinin altında yatan moleküler mekanizmaları araştıran çalışmalar olarak bu aşamada devreye girer. Örneğin, FKBP5'te gelişen bir polimorfizmin glukokortikoid reseptörlerinde alele özgü, strese bağlı DNA demetilasyonu olduğu gözlenmiştir (39).

2.5.2. Psikososyal Faktörler

-Yaşam Olayları ve Çevresel Stres: MDB gelişiminde kişinin yaşamında maruz kaldığı stresli yaşam olayları önemli yer tutar. Stresli olaylar olarak iş kaybı, ekonomik kaygılar, kronik veya hayatı tehdit eden sağlık problemleri, şiddete maruz kalma, eşten boşanma şeklinde sıralanabilir (2). Daha yakın tarihte yapılan çalışmalarda, ilerleyen yaşla birlikte major depresif bozukluğun öncüsü olarak çocuklukta yaşanan fiziksel ve cinsel istismar, psikolojik ihmal, aile içi şiddete maruz kalma (40) veya ölüm veya ayrılma sonucu ebeveynlerden erken ayrılma, olumsuz yaşam olaylarının sıklığı ve şiddeti ile major depresif atağın şiddeti ve kronikliği arasında belirgin ilişki bulunmuştur (41). Bir diğer teori ise eşlik eden stresin, beynin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açmasıdır. Bu uzun süreli değişiklikler, çeşitli nörotransmitterlerin fonksiyonel durumlarını değiştirebilir ve intranöronal

sinyalizasyon sistemleri, nöronların kaybını ve sinaptik temaslarda aşırı budanma gibi bazı nörobiyolojik değişikliklere neden olabilir (42). İn utero stres öyküsü olan bireylerin sonraki yaşamları boyunca MDB gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (43). İn utero stress öyküsünün olması bize MDB'nin nörogelişimsel kökenine ve çevresel değişimlerin yaşamın anne karnında başlayan süreçle birlikte tetiklendiğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır (44).

-Kişilik Faktörleri: depresyona etkilenen bireylere bakıldığında belirli bir kişilik yapısının depresyona yatkınlık oluşturmadağı gözlenirken bazı kişilik kalıplarına sahip bireylerin depresyona yakalanma riskinin daha yüksek olduğu öne sürülmektedir. Belirli kişilik bozuklukları örneğin obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, histrionik ve borderline kişilik komponenti olan kişiler, antisosyal veya paranoid kişilik bozukluğu olan kişilere göre depresyon açısından daha büyük risk altındadır. Herhangi bir kişilik bozukluğunun duygudurum bozukluğu geliştireceğine dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte distimik veya siklotimik bozukluğu olan hastaların MDB veya bipolar 1 bozukluğu geliştirme riski taşıdığına dair çalışmalar mevcuttur.

- Psikodinamik Faktörler: Sigmund Freud tarafından tanımlanan ve Karl Abraham tarafından genişletilen psikodinamik depresyon anlayışı, klasik depresyon görüşü olarak bilinir. Bu teori dört kilit noktayı içerir:

1. Oral fazda (yaşamın ilk 10-18 ayı) bebek-anne ilişkisindeki bozukluklar, daha sonra depresyona yatkınlığa zemin hazırlar;
2. Depresyon, gerçek veya hayali nesne kaybıyla bağlantılı olabilir;
3. Ayrılan nesnelerin içe atılması, nesnenin kaybıyla bağlantılı tehlikeyle başa çıkmak için çağrılan bir savunma mekanizmasıdır;
4. Kayıp nesneye sevgi ve nefret karışımı bir yaklaşımla bakıldığı için, öfke duyguları içe doğru benliğe yönelir (24).

Melanie Klein, kuramını bebekler üzerinde yaptığı gözlemlerin sonucunda oluşturmuştur. Bu noktada bebeklerin ilk yılda geçtiğini ifade ettiğı iki konumdan bahseder.

Bu konumlardan ilki “paranoid-şizoid konum”dur. Paranoid konumu takip eden süreç ise “depresif konum” olarak adlandırılmıştır.

***Paranoid-Şizoid Konum:** Bu konumda bebek, kaygısını azaltmak için kendi içindeki istemediği saldırganlığı ve kötü yanlarını anneye, yani memeye yansıtarak kendinden uzaklaştırmaya çalışır. Bu pozisyonda “kötü” annedir.

***Depresif Konum:** Bu dönemde ilişki düzeyini farklı eksene taşıyan çocuk, anneyi ve kendisini daha bütüncül, yani “iyi” ve “kötü”lerin toplamından oluşan bir bütün olarak görmeyi başarır ve geçmişte annenin iyi yanlarını görmemiş olmaktan dolayı suçluluk duygusu yaşar (45). Bu nedenle de bebeğin depresif sürece girdiği öngörülür.

Heinz Kohut'un Kendilik psikolojisi teorisinde, kendilik nesnesinin duygu düzenleme ile doğrudan ilişkili olduğunu söyler. Birincil bakım veren tarafından kendilik nesnesi ihtiyaçlarının karşılanmaması ve empatik olmayan tutumları gelişim süreci içerisinde duygu düzenlemenin öğrenilememesine ve bunun bir sonucu olarak depresyon, kaygı bozuklukları, kişilik bozuklukları gibi psikolojik rahatsızlıkların oluşumuna sebep olabileceğini öne sürmüştür (46). John Bowlby ve arkadaşları 1958 yılında ‘bağlanma teorisi’ kavramını ortaya atmışlar; teoriye göre bebeklik çağındaki hasarlı erken bağlanmalar ve travmatik ayrılıklar yetişkin yaşamda depresyona yatkınlık oluşturduğunu tezini ileri sürmüşlerdir. Yetişkinlik döneminde yaşanan kayıpların travmatik yaşanan çocukluk çağı kayıplarını canlandırdığı ve böylece yetişkin depresif dönemleri hızlandırdığını savunmuşlardır. Bu süreçle birlikte kişinin depresif sürece doğru yönlendiğini belirtmişlerdir (47).

2.5.3. Biyolojik Faktörler

-Hipotalamus-Hipofiz-Böbreküstü Ekseni: Hipotalamopitüiter aks (HPA), MDB’te en çok araştırılan biyolojik sistemler arasındadır (48). Yüksek HPA aktivitesi, memelilerde stres yanıtını oluşturarak depresyon ile kronik stres biyolojisi arasında en belirgin bağlantıyı oluşturur. Bu çalışmalarda birlikte çocuklukta cinsel veya fiziksel olarak istismar edilen bireylerin, yetişkin yaşlarda olağan psikososyal stres faktörlerine maruz kaldıklarında HPA ekseninde artmış aktivite gözlenmiştir (49). Melankolik depresyonlarda ve daha şiddetli depresyon geçiren bireylerde, HPA eksenindeki değişikliklerle ilişkili en tutarlı biyolojik bulgulardan biri, artan plazma kortizol miktarıdır. Bu biyolojik fark, aşırı stresle ilişkili

kortizol salınımı ve bozulmuş glukokortikoid reseptörü aracılı geri besleme inhibisyonunun bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (14, 50). Depresif bozuklukta stress yanıtının araştırıldığı iki meta-analizde major depresyonlu hastalarda kortizol düzeylerinin orta düzeyde yüksek çıktığı gözlenmiştir (51). Ayrıca, birkaç çalışmada da prospektif olarak risk popülasyonlarında artmış kortizol düzeylerinin sonraki major depresyon için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (52).

-Tiroid Ekseni: Tiroid hormone diğer adıyla tiroksin; metabolizmayı dengeleyen en önemli hormonlardan biridir. Tiroksin düşüklüğü kişide birtakım fizyolojik sonuçların yanında ruhsal olarak da depresif semptomlar ortaya çıkarabilmektedir. Depresyon için değerlendirilen kişilerin yaklaşık %5-10'unda saptanmamış tiroid işlev bozukluğu vardır. Bazı dirençli depresyon olgularında takviye tiroksin hormonu verilmesi tedavi protokolünde yer almaktadır.

-İmmünolojik Faktörler: Depresif bozukluklar, azalmış lenfosit proliferasyonu ve diğer bozulmuş hücresel bağışıklık biçimleri dahil olmak üzere çeşitli immünolojik anormallikler ile ilişkili bulunmuştur (53). İmmunolojik anormallikler sonucu ortaya çıkan sitokinler nöroendokrin işlevler, nöroplastisite, nörotransmitter metabolizma bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda stres nedeni olarak gösterilen travmalar sonrası CRH salınmasının arttığı gözlenmiştir (54). CRH artışı bağışıklık sistemini tetkileyici rol oynar. Bağışıklık sistemi aktive olduğunda proinflamatuvar sitokinler denilen IL-1, IL-6, TNF alfa, interferon gama ve CRP gibi immün sistemi temsil eden proinflamatuvar sitokinler, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra veya afferent yolların aracılık ettiği sinyaller yoluyla doğrudan nöronlar ve astrositler ve mikroglia gibi destekleyici hücreler üzerinde etkili olabilir (55). Savaneu ve arkadaşları 2012 yılında yaptığı bir çalışmada sitokinlerdeki yükselme ile depresyon belirtileri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (56). Çocukluk çağında artmış IL- 6 miktarının yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişme riskini arttırdığı hipotezi depresyonu olan hastaların beyin incelemeleri sonucu bulunan mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon ile desteklenmiştir (57).

-Biyolojik Monoaminler: Monoamin nörotransmitterleri serotonin, noradrenalin ve dopaminin major depresyondaki rolü antihipertansif ilaç olarak rezerpin kullanan kişilerin depresif yakınmalarının düzelmesi sonucu tesadüf sonucu bulunmuştur (58). Depresyon temelinde bakıldığında birçok nörotransmitterin rolü olduğu yapılan çalışmalarla

desteklenmiştir. Bunlardan en önemlileri seratonin, noradrenalin, dopamin olarak sıralanmaktadır (24).

-Noradrenalin; beyin sapında lokus seruleusta bulunan noradrenerjik nöronlar tarafından salgınır ve bu nöronlar korteks, limbik alan, bazal ganglionlar, hipotalamus ve talamusa kadar uzanırlar. Beta-adrenerjik reseptörlerin downregülasyonu veya azalmış duyarlılığı ile klinik antidepresan yanıtlar arasındaki temel bilim çalışmalarının önerdiği korelasyon, muhtemelen depresyondaki noradrenerjik sistemin doğrudan rolünü göstermektedir (59).

-Seratonin; uyku uyanıklık, yeme isteği, cinsel istek, beden ısısı gibi düzenleme işlemlerinde rol alan beynin raphe çekirdeklerinden salgınan düzenleyici monoamindir. Seratoninin ana yıkım ürünü 5-hidroksi-indol-asetik-asit(5-HIAA) olup beyin omurilik sıvısındaki düzeyi depresif hastalarda düşük bulunmuştur (60). Serotonerjik yolakların büyük bölümü beyinde raphe sistemi içinde inen ve çıkan yolaklar şeklinde bulunur. Rapheden frontal kortekse olan serotonerjik projeksiyonların, duygudurumun düzenlenmesinde; bazal gangliya olan projeksiyonların akatizi, agitasyon, obsesyon ve kompulsiyonda; limbik bölgeye olan projeksiyonların anksiyete ve panikte; hipotalamik projeksiyonların yeme davranışında ve uyku merkezine olan projeksiyonların da uykunun düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (61). Serotonin eksikliğinin depresyona zemin hazırladığına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (62, 63).

Seratonin reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Seratonin reseptörlerin bazıları şöyle özetlenebilir: 5-HT_{1A} reseptörü anksiyolitik etkiden sorumludur. 5-HT_{1C} reseptörü özellikle koroid pleksusta bulunmakta ve şizofreninin negatif semptomlarında rolü olduğu düşünülmektedir. 5-HT_{1D} reseptörü migren patogeneğinde rol oynamaktadır. 5-HT₂ ise eksitator niteliktedir ve hareketlerin kontrolünden sorumludur. Dopaminerjik aktiviteyi uyarak apatiye neden olur. Vazokonstriksiyon ve agresyonda rol oynar. Özellikle 5-HT_{2A} reseptörü hareket kontrolünde, obsesyon ve kompulsiyon davranışları ndan sorumlu tutulmaktadır. 5-HT₃ solunum ve bulantı-kusma merkezini stimule eder. 5-HT₄ gastrointestinal sistemde bulunur ve gastrointestinal motilite gibi işlevlerden sorumludur. Depresyon olgularında prefrontal kortekste 5-HT_{2A} bağlanması artmaktadır. Bu artış ile agresyon ve intihar davranışı arasında bağ kurulmaktadır. İntihar girişiminde bulunan bazı hastaların BOS'larında serotonin metabolitlerinin düşük düzeylerde, trombositlerdeki serotonin geri alım bölgelerinin düşük konsantrasyonda olduğunun bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasındaki serotonin rolünü açıklamaktadır (24, 63, 64).

-Dopamin; Dopamin ödöl merkezi ile ilişkili nörotiransmitterdir (63). Beyin ödölendirme sisteminde en etkili nörotransmitter dopamindir. Mezoatriatal, mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yolakların ödölendirme ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Mezolimbik ve mezokortikal sistem ise tegmentumdan başlayıp, nukleus akkumbens, hippokampus ve kortekse kadar uzanan bir yolaktır. Bilişsel işlevlerin gerçekleşmesinden ve limbik sistemin düzenlenmesinden sorumludur. Bu özellikleri nedeniyle dopaminerjik yolaklar ve işlevlerinin major depresif bozuklukta görülen semptomlarla doğrudan ilişkili olduğu düşünülebilir. Dopaminerjik yolaklarda meydana gelen aksamaların veya hasarların psikomotor yavaşlama, enerji kaybı, duygulanımda dalgalanma gibi major depresif bozukluk semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülebilir Dopamin D1 reseptörünün aktivasyonu aynı zamanda ödöl davranışını pekiştirmektedir (63, 65).

2.5.4. Nörogenetik Faktörler

Nöronal seviyedeki büyüme ve adaptasyon, daha geniş bir şekilde nöroplastisite olarak adlandırılmıştır. Çevresel stresin neden olduğu inflamasyon ile değiştirilen hücresel düzeyde nöroplastisite de kişide davranış değişikliklerine neden olur (66). Nörogenез süreci, majör depresif bozukluğu olan hastalarda azalan beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) gibi düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilir (67). Nörokinin beyin kaynaklı nörotrofik büyüme faktörünü (BDNF) kodlayan gen, nörogenез sürecinde olduğu gibi kronik stres sonrasında azalır. Depresyon için tedavi edilen hastalar, tedavi edilmemiş bir depresyon grubuna kıyasla ve hatta depresyona girmemiş bir gruba kıyasla önemli ölçüde daha fazla bölünen nöronal progenitor hücrelere sahiptirler. MDB'li hastaların serumunda BDNF seviyeleri düşük ölçülmüştür (68) BDNF ve diğer nöroplastisite düzenleyicileri, nörogenез kontrolü yoluyla davranış etkileyebilir. MDB'li hastaların lökositlerinde BDNF mRNA seviyeleri de azalmıştır ve farmakolojik ve farmakolojik olmayan antidepresan tedavilerinin BDNF düzeylerini normalleştirdiği gösterilmiştir (69).

2.5.5. Bilişsel Teori

Depresyonun tedavisinde çeşitli psikoterapi yaklaşımları ve ilaç tedavileri kullanılmakla birlikte, günümüzde bilişsel terapi kısa zamanda iyi bir başarı elde etmesi açısından tercih edilen, etkili bir terapi yaklaşımıdır (70). Bilişsel terapi ve depresyonun ilk kez birlikte ele

alınışı, Beck'in 1960'lardaki çalışmalarına dayanmaktadır (71). Bilişsel teorinin kurucusu olarak anılan Aaron Beck, bilişsel kuramda 4 temel unsur öne sürmüştür. Bunlardan ilki bilişsel üçlüdür. Bilişsel üçlü; Bireyin kendini, dünyayı ve geleceği olumsuz olarak algılamasını içerir. Birey geçmişte olan olumsuz olaylardan kendini sorumlu tutmakta ve başkaları tarafından beğenilmediğini düşünmektedir. Bireye göre bütün ilişkileri ve yaşantıları olumsuzdur. Gelecek hep umutsuz olarak algılanmaktadır (72). Diğer unsurlar ise otomatik düşünceler, bilişsel çarpıtmalar ve işlevsel olmayan şemalar olarak sıralanabilir (73). Terapi bu çarpıklıkları değiştirmeye yardımcı olmaktadır. Depresyonda uygulanan bilişsel terapi diğer psikoterapi yaklaşımlarıyla kıyaslandığında daha çok hasta işbirliğine yönelik olması, gerçeği test etmesi ve hasta ile terapist arasında sorunu çözmeye yönelik bir eğitim süreci içermesi gibi açılardan farklılık göstermektedir (70). Bilişsel terapi kısa zamanda iyileştirme etkisine ve bozukluğun yinelenme riskini azaltması nedeniyle günümüzde birçok terapist tarafından tercih edilmektedir (74).

2.6. Depresyonun Alt Türleri

DSM-5'te major depresyon belirtileri açısından çeşitli alt türlere ayrılmıştır (29). Aşağıda depresyon türleri sıralanmıştır.

-Melankolik özellikli depresyon: İlgi azalması, çevresel koşullarla belirtilerin düzelmemesi, sabah erken uyanma ve kötü hissetme, psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, iştah azalması ve kilo kaybıyla aşırı suçluluk düşünceleri vardır. Bu tip depresyonda deksametazon supresyon testinde baskılanma, REM uyku latansında kısalma olur.

-Atipik özellikli depresyon: Atipik depresyon tanısı ilk olarak Klein ve Davis tarafından 1969 yılında 'histeroid disfori' adı altında tanımladıkları bir klinik tablodur. Bu tabloda yüzeysel duygudurum bulunan çoğunlukla kadın hastalarda disforiyi dengelemek amacıyla aşırı yeme ve uyku ile abartılı sosyal ve cinsel davranışların bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (75). Liebowitz ve Klein, reddedilmeye duyarlı histerionik kişilik zemininde aktif enerjik iken hastalandığında abartılı yemek yiyen ve aşırı uyuyan yorgunluk çeken bir grup hasta tanımlamışlardır (76). Güncel olarak atipik depresyon kavramı, psikotik ve melankolik özellikler göstermeyen major depresif bozukluktan distimiye kadar depresyonlar için belirleyici bir konuma yerleşmiştir. Tanı için gerekli kriter duygudurumda tepkisellik olmasıdır. İştah artışı ya da kilo alma, hipersomni, işlevselliği bozacak düzeyde reddedilmeye

karşı duyarlılık diğer spesifik bulgulardır (75). Atipik özelliklere sahip majör depresif bozukluğu olan hastalar, tipik depresyon özelliklerine sahip hastalara göre başlangıç yaşının daha genç olduğu; daha şiddetli psikomotor yavaşlama; panik bozukluk ile daha fazla birliktelik, daha çok madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı ve eşlik eden somatizasyon bozukluğu tanıları olduğu gözlenmiştir (77).

-Psikotik özellikli depresyon: Bu depresyon türüne ait iki farklı varsayım vardır. Birisi major depresyonun şiddetli bir formu şeklindedir diğer görüş ise psikotik depresyonun psikotik olmayan depresyondan tamamen bağımsız bir tanı olduğudur. Glassman ve ark yaptığı bir çalışmada psikotik bulgulu depresyon tanılı hastalara imipiramin tedavisinden zayıf yanıt alınması sonucu bu grup hastaların farklı bir sendrom olma olasılığını gündeme taşınmıştır (78). Psikotik depresyonun en önemli özelliği daha şiddetli olması, hastalık dönemlerinin daha uzun sürmesi, daha fazla işlevsellik kaybı oluşturması ve daha düşük plasebo yanıt olasılığıdır (79). Psikotik özellikli olmayana göre daha erken yaşta başlangıç gösterir. Değersizlik ve suçluluk düşünceleri, psikomotor ajitasyon ve özkıyım düşünceleri sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında hem duygudurumla uyumlu hem de uyumsuz sanrılar bir arada görülür (80). Hastada depresif belirtiler yanında nihilistik, suçluluk, paranoid veya bedensel sanrı veya varsanılarla gelen hastada akla gelmesi gereken bir ayırıcı tanıdır (81).

-Mevsimsel özellikli depresyon: Duygudurum bozukluklarının bir kısmında belirli bir dönemde depresif yakınmalar yaşama eğilimindedir (82). Bu döngü genellikle kış aylarında tekrarlar. Bu terim DSM-5'te kullanılmamasına rağmen, mevsimsel duygudurum bozukluğu olarakda kilinkte karşımıza çıkmaktadır (24). İki tür kanıt, mevsimsel kalıbın ayrı bir tanısallığı temsil edebileceğini gösterir. İlk olarak, mevsimsel olmayan depresif hastalarda ışık tedavisini değerlendirmek için kontrollerle yapılan hiçbir çalışma yapılmamasına rağmen, hastaların ışık tedavisi ile tedaviye yanıt vermesi muhtemeldir (83). Sonbahar ve kış aylarında yineler, ilkbahar ve yaz aylarında iyileştiği gözlenmiştir. Parlak ışık tedavisi ve melatonin gibi tedavilerden fayda gördüklerine dair literatürde pek çok çalışma mevcuttur (84).

-Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği depresyon: Son 20 yıldır, depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinin klinik önemi fark edilmeye başlanmıştır Karma anksiyete-depresyon bozukluğu hastalarında eşikaltı düzeyde anksiyete, depresyon, fizyolojik uyarılma ve önemli düzeyde olumsuz duygulanım belirtileri gözlenir. Konsantrasyon güçlüğü, uyku

düzensizlikleri, enerji azlığı, iritabilite, endişe, kolayca ağlama, aşırı uyarılmışlık, en kötüyü bekleme, umutsuzluk, düşük benlik saygısı ya da değersizlik duygusu, reddedilme ve aşağılık duyguları belirtilerinden oluşan olumsuz duygulanım boyutu sık gözlenen bulgulardır (85). Bu hastalardaki olumsuz duygulanma ya da nörotizm, kronik bir kişilik özelliğinin göstergesi olarak düşünülür. Yüksek düzey anksiyete ve düşük düzeyde başa çıkma becerileri ile karakterize kişilik özellikleri psikiyatrik hastalıklara genel bir yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyona sıklıkla bunaltı belirtileri eşlik eder. İntihar riski daha yüksek ve gidiş daha olumsuzdur (25).

- **Karma özellikli depresyon:** Literatürde ajite depresyon olarak da adlandırılan bu grup hastada psikomotor hızlanma, konuşma artışı, huzursuzluk, disforik hal, sinirlilik, düşüncelerde hızlanma, abartılı duygu ifadesi, bunaltı ya da panik atakları gibi bazı uyarılma belirtilerinin bulunduğu bir semptom topluluğu gözlenir (86). Ajite depresyon, depresyon dönemi içerisinde öforik olmayan hipomani belirtilerinin olması şeklinde de tanımlanabilir. Bu hastaların depresyonlarının unipolar depresyon mu, bipolar depresyon mu, karma durum mu olduğu net değildir (87). Hatta bu durumda antidepresan kullanımının intihar riskini artırabileceği de öne sürülmektedir. AS'nin BPB ile ilişkili olduğu ve MDB tanısıyla tedavi edilen hastalar arasında bipolariteyi işaret eden özellikleri olanlarda daha çok görüldüğü yaygın olarak düşünülmektedir. Ancak bilindiği kadarıyla henüz bu konuda ileriye dönük izlem çalışması yapılmamıştır (88). Tanı kriterleri ise depresif yakınmalara mani/hipomani belirtilerinden en az 3'ünün eşlik etmesi gerekir. Eğer tanı kriterlerinin hepsini karşılıyorsa bipolar I ya da bipolar II olarak değerlendirilmesi gerekmektedir(24). Yapılan çalışmalarda bu tipte depresif yakınmaları olan hastaların bipolar bozukluğa dönüşebileceğini göstermiştir (89).

-**Peri/postpartum Depresyon:** Gebelik dönemi ve sonrasında bir takım ruhsal değişimler görülebilmektedir. Doğum sonrası depresyon kadınlarda perinatal dönemde sık görülmektedir. Bu depresyon türü anne ve bebek için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi sayılmaktadır. DSM-5'te peripartum başlangıçlı bir major depresif epizod hamilelikte veya doğum sonrası 4 haftaya kadar ortaya çıktığında doğum sonrası depresyon olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise doğum sonrası 1 yıla kadar olan dönemi doğum sonrası depresyon olarak tanımlamıştır. Diğer yaygın tanı ve sınıflandırma sistemi olan ICD-10 ise, doğumdan sonraki altı hafta içinde başlayan mental bozuklukları puerperiumla ilişkilendirmektedir. Etiyolojisinde biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel

faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Çökkünlük, anhedoni, suçluluk düşünceleri, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, psikomotor ajitasyon, psikomotor retardasyon, uyku düzensizliği, iştah ve kilo değişiklikleri gibi major depresyon semptomları gözlenir (90). Birçok tedavi major depresyon tedavisi ile aynıdır özellikle doğum sonrası depresyon için özel olarak onay almış tedavi çok azdır. Tedavide SSRI, SNRI, trisiklik antidepresanlar, östradiol, progesteron, psikoterapiler, EKT kullanılan tedaviler olarak sıralanabilir

2.7. Major Depresif Bozuklukta Tedavi Seçenekleri

MDB'un tedavi sürecinde farmakoterapiler, çeşitli psikoterapiler ve elektrokonvulsif terapi (EKT), TMU gibi tedaviler kullanılmaktadır. Farmakoterapiler içerik olarak başlıca antidepresan grup ilaçları içermektedir. Depresif atağın şiddetine göre değişik ilaç kombinasyonları yapılabilir. Psikoterapiler de depresyon tedavisinde önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Major depresyon ya da ilaç tedavisine dirençli depresif ataklarda kullanılabilen somatik tedavi rejimleri bulunmaktadır. Bunlardan biri elektrokonvulsif terapi denilen tedavidir (2). Nöromodülasyon tekniklerinin prototipi olan elektrokonvulsif terapi (EKT)'nin MDB tedavisindeki etkililiğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır, ancak oluşturduğu olumsuz bilişsel etkiler, başarılı akut tedavi etkilerine karşın nüks oranlarının yüksek olması, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir bir yöntem olmaması ve halkın gözündeki olumsuz imgeler EKT'nin kullanımını kısıtlamaktadır (91). EKT'nin kullanımının kısıtlanabileceği durumlar nedeniyle yan etki riski daha az olan tedavi rejimleri araştırılmıştır. Bunlardan biri de Transkraniyal magnetik uyarmı'dır. TMU, çok sayıda randomize, sham-kontrollü çalışmada MDB tedavisinde etkisi gösterilmiş ve girişimsel olmayan bir tedavi prosedürüdür (92).

2.8. Depresyon tedavisinde hedefler

Depresyon tedavisini planlarken tedaviye yönelik belirli hedefler konulması gerekir. Bu amaçla depresyonun ve tedavisinin seyri ile ilgili bazı tanımlar getirilmiştir. Bu tanımlamalar hastanın nesnel değerlendirilmesini kolaylaştırmakta, tedavilerin etkinliğini gözlememiz açısından bizlere yardımcı almaktadır. Bu tanımlamalar:

- Yanıt (response),
- Düzelme (remission),
- İyileşme (recovery),
- Depreşme (relapse),
- Yineleme (recurrence) olarak sıralanmaktadır (93).

2.8.1. Depresyon Tedavisinde Yanıt 'Response'

Hastanın başlanan tedaviyle düzelme göstereceğinin ön belirtisi olarak ölçülmesi gereken bir değişkendir. İzlemenin belki de en önemli ölçütü yanıt ölçütüdür ve başlangıç puanına göre ölçek puanında en az %50 azalma sağlanması olarak tanımlanmaktadır (94). İlaç araştırmaları yapılırken tedavi başarısını değerlendirmek için %50 oranı sınır olarak belirlenmiştir. Yanıt ölçütünün klinik açıdan sağlanmış olmasıyla hastanın sürmekte olan tedaviye devam edip etmeyeceği veya bu tedavide nasıl bir yol izleneceği öngörüsü elde edilmiş olur (93).

2.8.2 Depresyon Tedavisinde Düzelme 'Remisyon'

Remisyon, sadece ruhsal hastalıklarda değil tüm hastalıkların tedavi seyirlerinde hekimlerin ortak kullandığı bir terimdir. Özellikle ruhsal hastalıklarda yakınmaların öznel olması nedeniyle nesnel birtakım verilere ihtiyaç duyulur. Bunun için ölçekler kullanılır. Ölçeklerde belirli puan aralığı altı ya da üstü için kesme puan değerleri belirlenir. Her ölçek için kesme değeri farklı bir değerdir. Belirlenen kesme puanının altına düşen hastaları düzelmiş olarak kabul ederiz. Örneğin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 7 veya 8 puanın altına düşmek düzelme olarak tanımlanmaktadır (95). Hamilton Depresyonu Derecelendirme

Ölçeğinde kesme noktası olarak belirlenen 7 puanını sınamak için geçmişte çok sayıda meta-analiz yapılmıştır. Geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında 7 puanın kesme noktası olarak kullanılabileceği desteklenmiştir (96). MDB için remisyon süresi DSM-5'te 2 ay olarak belirtilirken ICD-10'da tanımlanmış bir süre yoktur.

2.8.3 Depresyon Tedavisinde İyileşme 'Recovery'

Depresyon tedavisinde İyileşme 'Recovery' terimi klinik olarak hastalık haline neden olan semptomların uzun süreli yokluğu yani bir diğer deyişle uzun süreli remisyon hali olarak tanımlanmaktadır. İyileşme döneminde hastalık döneminin tamamen sona erdiği ve tedaviye ara verilebileceği ya da tamamen kesilebileceği sonucuna ulaşılır. Bu dönemde tedavi verilmeye devam ediyorsa genellikle sonraki gelişebilecek atakları önlemeye yöneliktir (97).

İyileşme ve remisyon terimleri birbirlerine yakın kullanılmakla birlikte farklı oldukları tek nokta iyileşme halinin süresi olarak tanımlanabilir. Remisyonunda olan hastaların tamamen iyileşmediği; en son geçirilen ataktan sonra hala iyileşme sürecinin devam ettiği söylenebilir. Ancak iyileşme denildiği zaman tamamen kür olma halini ifade etmiş oluruz. Remisyonunda iken hastalığın nüks olma olasılığı iyileşme gösteren hastaya göre daha yüksektir. MDB'de hem DSM-5'te hem ICD-10'da iyileşme terimi için tanımlanmış bir süre belirtilmemiştir.

Ayrıca, Slade (2012) klinik iyileşme ile kişisel iyileşme arasında bir tür sınıflandırma oluşturmuştur (98). Klinik iyileşmenin profesyonel zorunluluklara yönelik gerçekleşirken, kişisel iyileşme ise daha çok ideolojik yapı, bağlanma, sosyal destek, umut ve iyimserlik kavramları üzerine yapılandığını öne sürmüştür.

Yapılan çalışmalarda hastalığın tekrarlama olasılığını gösteren HDDÖ puanı üst sınırı genellikle 16 puan ve üzeri olarak alınmaktadır. 16 puan ve üzeri aralıkta hafif depresyondan şiddetli depresyona kadar uzanır.

2.8.4. Depresyon Tedavisinde Depreşme 'Relaps' ve Tekrarlama 'Rekürrens'

Tanım olarak depreşme yani relaps, hastanın akut dönemi geçirdikten sonra iyileşme döneminde depresyonunun tekrarlama, yineleme 'rekürrens' ise iyileşmiş olarak kabul edilen bir hastada tekrar depresyon belirtilerinin görülmeye başlanmasıdır (99). Depresyonda

yineleme oldukça yaygındır. Tekrarlama riskinin en yüksek olduğu dönemi tedavi kesildikten sonraki 3-6 aylık dönem olarak belirtmişlerdir. Geçmişte yaşanan depresyon dönemleri ne kadar çoksa, hastalığın tekrarlama olasılığı da o kadar artmaktadır. Yine geçirilen depresyon dönemi sayısı arttıkça, yeni ortaya çıkan depresyon dönemlerinin şiddeti ve süreleri de artmaktadır (100). İlk ataktan sonra hastalığın ortalama yineleme oranı %40, ikinci ataktan sonra %55, üçüncü ataktan sonra %75, dördüncü ataktan sonra %90 olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle depresyon tedavisinde hedef sadece iyileşmeyle sınırlanamaz. Orta ve uzun vadeli süreçlerde hedef hem depresmeyi engellemek, uhem de hastanın iyilik halinin devamını sağlamak olmaktadır (101).

2.9. Tedavi Yanıtının Ölçeklerle Değerlendirilmesi

Özellikle ilaç çalışmaları başta olmak üzere, gündelik uygulamada çok çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçeklerde belirli değerlendirmeler göz önüne alınır (102).

-Başlangıç puanına göre % değişim: Genellikle kullanılan ölçüt ölçek puanının başlangıç puanına göre %50 azalma göstermesidir.

-Kesme puanı: Ölçek puanının belli bir puanın altına düşmesi ölçüt alınır. Kesme puanı ölçütü genellikle düzelme için kullanılmaktadır ve örneğin Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeğinde 7 ve altında puan almak düzelme ölçütü kabul edilmektedir.

- Tanı ölçütlerinin artık karşılanmaması: Hastanın tedavi sonucunda artık depresyon ölçütlerini ve dolayısıyla tanısını artık karşılamaması bir düzelme ölçütü gibi kullanılmaktadır.

- İşlevselliğin değerlendirilmesi: Hastanın hastalık öncesi işlevsellik düzeyi ile tedavi sonucunda işlevselliği karşılaştırılır. Buna göre değerlendirme yapılır.

-Klinik değerlendirme: Hekim gözlemi ile hastada düzelme olup olmadığının değerlendirilmesidir.

-İstatistiksel değerlendirme: Hastanın puanının başlangıç puanına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme göstermesi ölçüt olarak kabul edilir

3. rTMU(tTMU)-TEKRARLAYICI TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM

3.1.TMU'nin tarihçesi

İnsan davranışları son yüzyılda birçok araştırmacının merak konusu olmuş ve birçok bilimsel çalışmanın yapılmasına aracı olmuştur. İnsan fizyolojisi üzerine yapılan bir takım çalışmalar beynin insan davranışlarını etkilediğini göstermiştir. Beyin fonksiyonlarındaki bozulmaların ruhsal hastalıklara yol açabileceği görüşünü ilk ortaya atanlardan birisi 17. yy da yaşayan Thomas Willis'tir (103). Willis, hayvan deneylerinde elektrik kullanarak beynin çeşitli bölgelerinde uyarılmalar olduğunu ve bu uyarılma ile vücudun farklı bölgelerinde tepkiler oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu gözlemiyle tıpta beyinde lezyonların yeri için 'lokalizasyon' terimi kullanılır hale gelmiştir. TMU tedavisi de lokalizasyon kavramı üzerine kurulmuştur. Epilepsi hastaları üzerinde çalışan John Hughlings Jackson ise beyinde herhangi bir lezyonu lokalize etmekle beyin herhangi bir fonksiyonunun lokalizasyonunun aynı olmadığını söylemiştir. Modern anlamda araştırmacılarının kullandığı kavramları tarifleyen ilk kişi olarak Jackson kabul edilir (104).

TMU cihazının çalışma prensibi ise 1831'de Michael Faraday'ın keşfettiği elektromanyetik indüksiyona dayanır. Bu keşiften sonra magnetik enerjinin tıp alanında hastalıkları iyileştirmek amacıyla kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Güncel olarak tıbbi hastalıklar için TMU'yi ilk uygulayan Fransız hekim ve fizikçi Jacques-Arsène d'Arsonval (1851-1950)'dir. D'Arsonval, manyetik bir bobin aracılığı ile sinir sisteminde elektriksel iletim nedeniyle değişiklikler oluşabileceğini ve bunun sonucunda insanda vertigo atağı oluşabileceğini öne sürmüştür (105).

TMU'nin ruh sağlığı ile ilk teması ise 1902'de Avusturyalı Berthold Beer ve Adrian Pollacsek tarafından yapılmıştır. Kafatasının üzerine elektromanyetik bir bobin yerleştirilerek titreşimlerin kranyumdan beyne geçip nevrozları iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir (106). 1910 yılında, Sylvanus P. Thompson görsel duyumların güçlü manyetik alan akımı yoluyla indüklenebileceğini göstermiştir (107). Dunlap, bobinlerin dönüş frekansı 60 Hz'den 25 Hz'e düştüğünde görsel duyumların daha güçlü olduğu verisini elde etmiştir. Ayrıca, Dunlap duyumun alan oryantasyonuna bağlı olduğunu, alan hatları görme liflerine paralel olduğunda duyumun daha büyük olduğunu ortaya koydu (108). Alternan akımlarla birlikte ileri deneyler

gerçekleştirildi ve fosfenlerin parlaklığının yaklaşık 25 Hz frekansında en fazla olduğu, daha yüksek frekanslarda giderek soluklaştığı tespit edildi (109). Sonrasında elektromanyetik çalışmalara olan ilginin azaldığı bir döneme girildi. Yaklaşık 50 yıllık bir durgun dönemden sonra manyetik bir alan kullanarak sinir dokusunun uyarılabileceğine dikkat çeken bir sonraki kişi Bickford oldu (110). Elde ettiği sonuçları, 1965 yılında Tokyo'da Medikal Elektronik ve Biyolojik Mühendislik üzerine bir konferansta ortaya koydu. Bickford mıknatısı kullanılarak kurbağada sinir uyarımı ve insanda periferik sinir uyarımı yapılabileceği gösterildi. Bickford beyni de uyarmaya çalıştı. Her ne kadar denekler her iki bacakta da hareket hissi bildirmiş olsalar da, harekete dair objektif bir kanıt yoktu (111). 1980'lerin başlarında, Merton, Morton ve Marsden, yüksek voltajlı, elektriksel bir stimülatörü, beynini uyarıp uyarmadığını test etmek amacıyla kendi üzerlerinde denediler ve başarılı oldular (112). Barker ve Merton manyetik stimülatörler aracılığı ile beyni acısız bir şekilde uyararak kas seğirmeleri oluşturdular (113). Geliştirdikleri cihaz 1985 yılında Londra'daki Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji'nin 11. Uluslararası Kongresi'nde çarpıcı bir şekilde tanıtıldı. Aletin fizyolojik ve klinik önemi açıkça belirgindi. Bu cihaz Digitimer Manyetik Stimülatör olarak piyasaya sunuldu. Peşinden manyetik uyarımı ilk kullanan gruplardan birisi Levy ve arkadaşları oldu (114). Ancak TMU cihazı öncelikle araştırma ve tanısal kullanım amacıyla geliştirildiğinden kısa dönem ve uzun dönem etkileri ve yan etkileri ile ilgili hayvan çalışmalarının bulunmaması cihazın güvenliği ile ilgili kaygı yaratmaktaydı. Araştırmacılardan gelen baskılar, üreticileri manyetik stimülatörleri ve bobinleri geliştirmeye sevk etti (115). Orijinal dairesel bobinler, değişik şekil ve büyüklükteki bobinlerle desteklendi. Sekiz şeklindeki bobinin geliştirilmesi özellikle önem taşıyor çünkü daha fokal uyarıma izin veriyordu (116). Cihazların gelişmesi ile birlikte farklı uyarım parametreleri de denenmeye başlandı.

1980'lerin sonuna doğru TMU cihazlarında ardışık uyarım vermesini sağlayan teknolojik gelişmeler olmuştur. Bu TMU, tekrarlayan/repetitif TMU olarak isimlendirilmiştir. Bu yöntemde beyine belirlenen frekanslarda atımlar uygulanır. Saniyede uyarı sayısı, uyarıların şiddeti, uyarım dizisinin süresi, diziler arası aralık, toplam dizi sayısı ve belli bir seansta veya belli bir beyin pozisyonunda uygulanan toplam uyarı sayısı bütünüyle değişebilir. Tüm bu parametreler rTMU de uyarım parametreleri olarak adlandırılır. Tüm bu yöntemler beyinde lokalize bir bölgenin aktivitesini değiştirecek güce sahiptir. Üst üste uygulanan magnetik uyarım belli bir beyin bölgesinin belli süre boyunca daha fazla veya daha az çalışmasını

sağlayacağından yola çıkarak nörolojik ve psikiyatrik bazı hastalıkların tedavisinde rTMU kullanımının önünü açmıştır (117). Tekrarlanan uyarımın majör depresyon tedavisindeki rolü, psikiyatri alanında kullanım içinde en öne çıkan konu oldu (118, 119). 1998'den sonra gerek TMU'nin etkileri üzerine araştırmaların sayısı artmıştır ve TMU, non-invazif ve lokal uyarım kolaylığı nedeniyle ruhsal hastalıkların tedavi sürecinde önemini korumuştur (120).

3.2. Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Etki Mekanizması

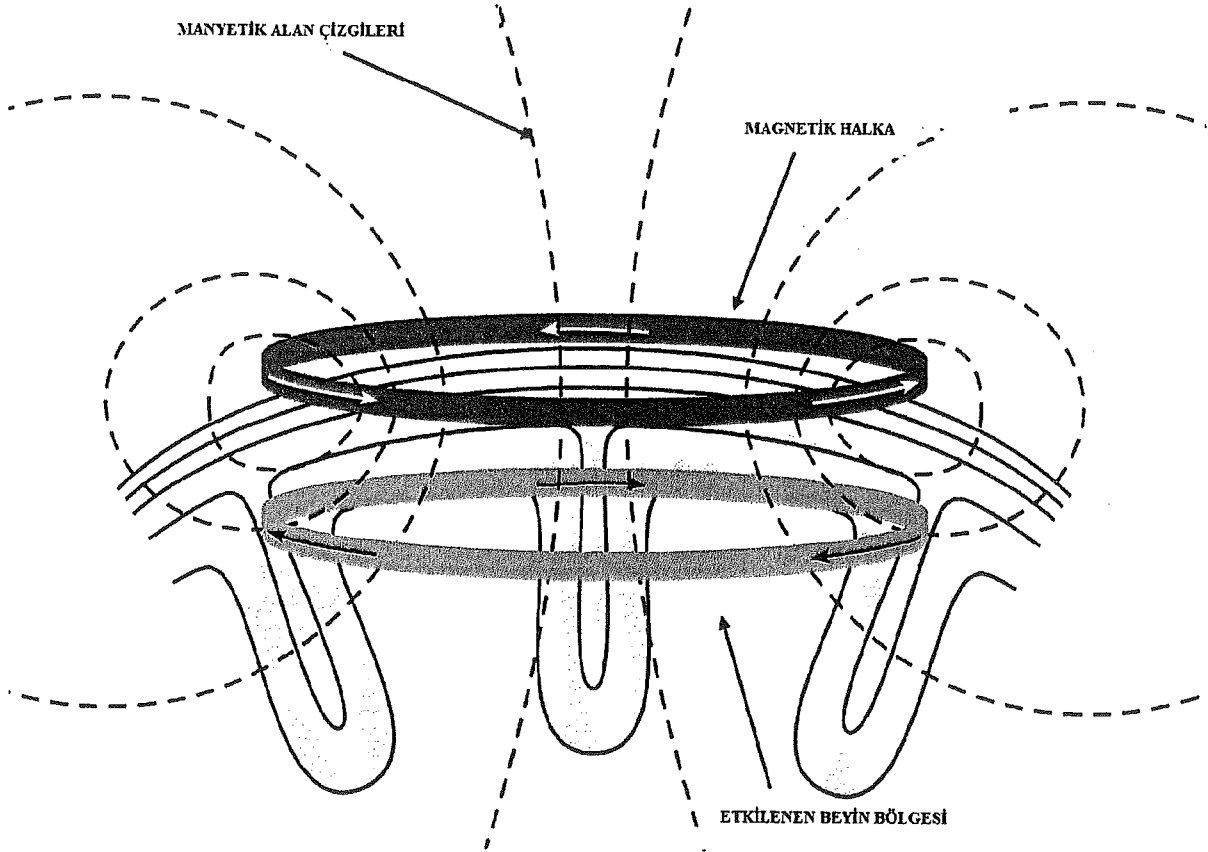
TMU tedavisinin MDB'ta etkinliği son zamanlarda yapılan araştırmalarla birlikte aydınlatılmaya başlanmıştır. Yine de gerek TMU gerek diğer nöromodülasyon teknikleri ve farmakolojik müdahalelerin MDB'daki etki düzeneği hala araştırma konusudur. Depresyon patofizyolojisi beyindeki kortikal ve subkortikal döngülerdeki nörotransmitter etkisi seviyesinde kavramlaştırılmaktadır. Hayvan ve insan çalışmalarında, beyinde kortikal ve subkortikal alanlarda TMU sonrası dopaminerjik iletinin arttığı gösterilmiştir (118).

TMU cihazı beynin elektrot kullanılmadan elektriksel olarak uyarımı üzerine işleyişe sahiptir. Elektrik uyarımın kaynağı ise elektromanyetik indüksiyondur. Oluşan indüksiyon akımı manyetik alan oluşturur ve yönü kendisini oluşturan manyetik alan değişimine ters yönde akım elde edilir. TMU cihazı, içerisinde iletken sargılar bulunan ve koil adı verilen parçası üzerinden akım geçirerek manyetik alan üretmektedir. Koil içerisinden dolaşan akım, sıfırdan başlayarak tepe değere ulaşır ve 1 milisaniyeden daha kısa sürede tekrar sıfıra düşer. Akımdaki bu anlık dalgalanma atım (pulse) olarak adlandırılır. Orjinal manyetik alan azalıyorsa bunu artıracak, artıyorsa azaltacak şekilde ikinci bir elektromanyetik dalga indüksiyon akım tarafından oluşturulur (121).

Uyarıcı bobinin oluşturduğu manyetik alan yaklaşık $1,5 \text{ cm}^2$ 'lik bir bölgeye 5 cm mesafede uygulanır ve beynin bu bölgesini tedavi amacıyla uyarmayı hedefler. Akımla birlikte, vuruşlar şeklinde oluşan manyetik alan halka şeklindeki koilin yüzeyine diktir ve en yüksek değeri dairenin merkezinde gözlenir. Koil merkezinden uzaklaştıkça manyetik alan dairesel rota ile tekrar merkeze geri döner (122).

Uyarım ile serebral kortekste fokal depolarizasyon oluşur. Bu depolarizasyon sinaptik iletim yoluyla diğer beyin bölgelerine iletilir. İşlem sırasında manyetik alanda yaklaşık 100 desibellik bir atım sesi duyulur (123). Koil ile korteks arası mesafe artışı kaynaklı bu hızlı

düşüş sebebiyle çoğu TMU cihazında halka şeklindeki koilin ürettiği manyetik alanın etkinliği, kafa derisi ve kafatasının altındaki 1.5 ila 2 cm derinlikteki bir bölge ile sınırlıdır (124). Motor korteks üzerine motor eşikten daha büyük stimülasyon verilmesi kas kasılmasına ve motor uyarım potansiyeline (MEP) yol açabilir. Başparmak hareketleri ile TMU arasındaki zaman kaydedilebilir ve buna ileti zamanı adı verilir (125). Manyetik alan kafa derisine ve beyine yüzeysel olarak zarar vermemektedir. Manyetik alandaki değişimle nöronların membran potansiyellerini etkiler Örneğin, TMU sol motor korteksin üzerine uygulandığında oluşan aksiyon potansiyelleri, kortikospinal yolak üzerinden iskelet kaslarında seyirmelere neden olur (126).



Şekil 1: Magnetik akım çizgilerinin şematik gösterimi (127)

TMU tedavisi ile beyindeki kan akımı ve metabolizmaya etki ederek beyin korteksinde uyarıma olur. Uygulandığı bölgeye uzak noktalarda da oluşturduğu değişiklikler işlevsel etkilere neden olur. TMU, kontrlateral motor kortekste oluşan manyetik stimulusa cevap olarak, primer motor korteksin cevabını azaltır. Buna benzer olarak da belli bir beyin bölgesine uygulanan TMU, başka yerdeki nörotransmitter salımını etkileyebilir. Örneğin, sol prefrontal kortekse uygulanan TMU 'nin, ipsilateral kaudat nükleus içinde dopamin salınımını azalttığı gösterilmiştir (128).

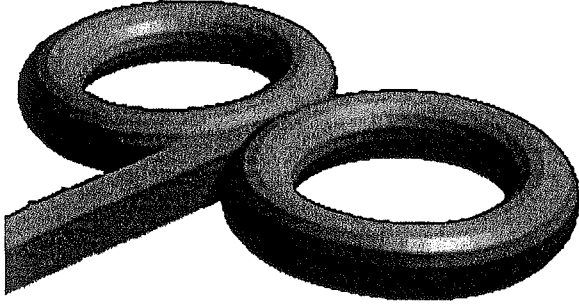
3.3. Atım Gücü Ve Motor Eşiğin Belirlenmesi

TMU cihazının etkisi cihazın atım gücüne bağlıdır. Atım gücü ise her cihazın üretilebileceği en yüksek güce göre belirlenir. En yüksek güç %100 olarak tanımlanır. Kafa cildi ve korteks arasındaki mesafe bu etkinin en belirleyici özelliğidir. TMU cihazının etkisinin belirgin olduğu eşik değeri kişiden kişiye değişmektedir. İstirahat motor eşiği (İME) olarak tanımlanan bu değer, motor alana uygulanan atım sonrasında kontralateral kas aktivitesi üreten en düşük atımdır. Belirgin kas aktivitesi gözlenebilir kas seğirmesi üzerinden hesaplamak kolaydır ancak tavsiye edilmez. EMG yanıtına göre yaklaşık %10 daha yüksek bir motor eşik değere karşılık gelebilir (129).

3.4. TMU Tedavisinin Uygulandığı lokasyon

Cihaz üzerindeki metal levha ile manyetik alan oluşturulur. Manyetik dalgalar kafa derisi ve beyin dokusunu dokulara zarar vermeden, herhangi bir ağrı duyusu olmadan ve dirençle karşılaşmadan kortekse iletilir. Metal levhanın hemen altına denk gelen alanda nöronlarda depolarizasyon olur. Manyetik alan oluşturması için 8 şeklinde metal levha kullanılır. Depresyonlu hastalarla yapılan araştırmalarda çoğunlukla 70 mm çapında 8 şeklindeki levha 45 derece açı ile parasajital kesitin 5 cm ön kısmına, sol DLPFK'ye günde 1.200 atım toplamda 24bin atım verilmiştir. Sham (taklit, yalancı) denilen uygulama plasebo kontrolü için kullanılır ve metal levha yatay düzlem ile 45° veya 90° açı yapacak şekilde yerleştirilerek yapılır. Bu şekilde yapılmasında düşük yoğunlukta magnetik alan yaratılması amaçlanmaktadır. Cihazın etkinliği için kalibrasyon işlemi mutlaka yapılmalıdır. Kalibrasyon denilen işlem korteksin 4. Alanı olan motor korteks üzerine bobin koyularak kontrlateral el baş parmağında atım görene kadar arttırılmasıdır. Bu doza motor-eşik değeri denilir. Bobinle

korteks arasındaki mesafenin 16 mm'den fazla olduğu kalın kafatası kemiği olan kişilerde TMU tedavisi daha az etkili bulunmuştur (130).



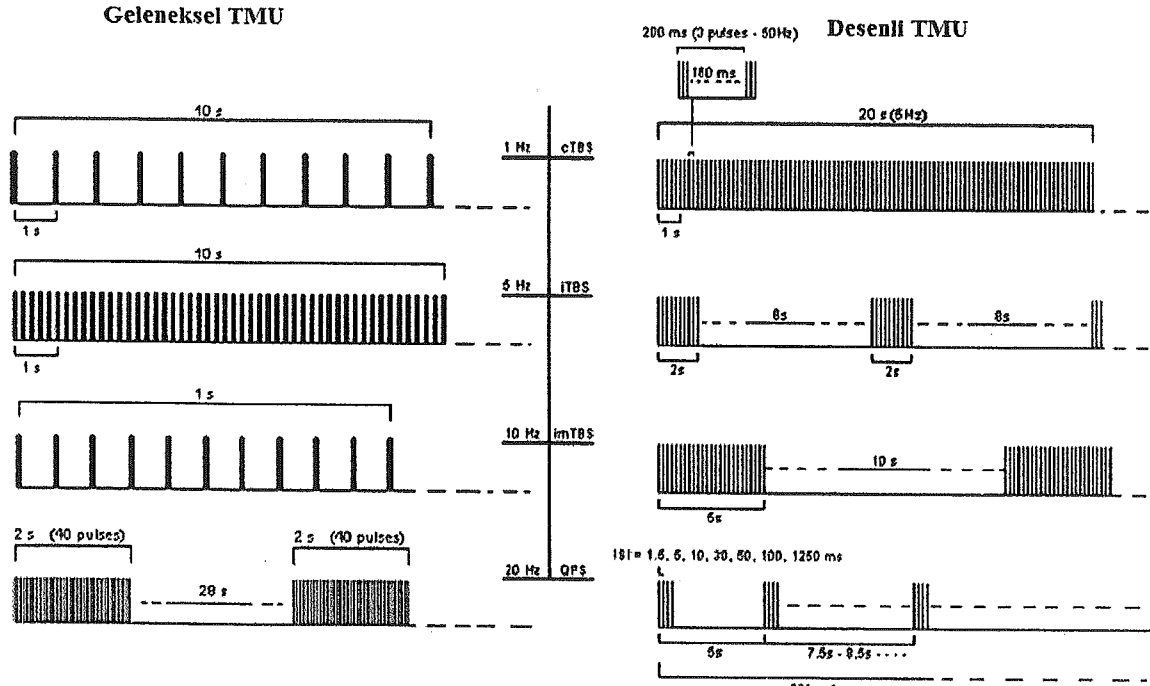
Şekil 2: TMU cihazının 8 şekilli bobini

3.5. Tekrarlayan (repetitive) TMU-(rTMU)

rTMU terimi ardışık birden fazla atım verilerek oluşturulan değişik paternlerde uygulanabilen TMU tedavisine verilen isimdir. İki tür rTMU tedavi protokolü bulunmaktadır. Bunlar 'konvansiyonel' ve 'desenli' olarak adlandırılmışlardır (Şekil 3). "tekrarlayan TMU" (rTMU) terimi daha önce kullanılan "hızlı TMU" teriminin yerini almış, düzenli olarak tekrarlanan tek TMU darbelerinin uygulanmasını ifade etmek için kullanılmasına karar verilmiştir.

Hızlı' ya da 'yüksek frekanslı' rTMU terimi, 1 Hz'den daha yüksek uyaran hızlarını ifade etmek için kullanılırken; 'yavaş' ya da 'düşük frekans' rTMU terimi 1 Hz'ten daha az uyaran hızları için kullanılır.

Desenli(patterned) rTMU, kısa rTMU patlamalarının, stimölasyon olmaksızın kısa duraklamalar ile araya sokulan yüksek bir iç frekansta tekrar tekrar uygulanmasını ifade eder. Bugüne kadar en çok kullanılan, 50 Hz rTMU'lık kısa patlamaların teta aralığında (5 Hz) sürekli (cTBS) veya aralıklı (iTBS) tren olarak bir hızda tekrarlandığı farklı teta patlama (TBS) protokolleridir(131)



Şekil 3: TMU tedavisinde atım desenleri (131)

3.6. rTMU Tedavisinin Kullanım Alanları

TMU tedavisinin ruhsal hastalıklar içerisinde FDA onayı olan tek hastalık MDB'tur. Başta depresif bozukluk olmak üzere diğer ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır(132). Son yıllarda obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, madde kullanım bozuklukları hatta şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilgili yapılan metaanaliz ve çalışmalarda olumlu veriler elde edilmiştir (133),(134-138). Ruhsal bozukluklar haricinde nörolojik hastalıklarda da kullanım alanı mevcuttur. Özellikle Parkinson gibi hareket bozuklukları, epilepsi ve inme gibi hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde çeşitli çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış ancak tam bir tedavi protokolü olarak kullanımı için araştırmalar devam etmektedir (139),(140),(141).

3.7. rTMU tedavisinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

TMU ile tedavi invaziv girişim gerektirmeyen, genellikle iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle yan etki profili düşük kabul edilir. Bazı özel durumlarda manyetik alan oluşturmaya nedeniyle hastalar için risk oluşturma potansiyeline sahiptir. Hastada nöbet geçirme riski varsa ya da yakın zamanda serebrovasküler olay geçirmiş ise hastanın kortikal

uyarılabilirliğinin artması nedeniyle TMU tedavisi önerilmemektedir. Benzer şekilde madde kullanım bozukluğu öyküsü olan hastalarda nöbet eşiğini artırabileceği için önerilmemektedir. Bir diğer önemli kontrendikasyon ise hastanın vücudunda manyetik alan ile etkileşime girebilecek materyal varlığının olmasıdır. TMU tedavisinde oluşan manyetik alan vücudun herhangi bir yerinde bulunan implant, stent türü uygulamalarla etkileşime girebilir (142), (143), (131, 144).

Tedavi sırasında veya sonrasında hayati risk oluşturmeyan birtakım yan etkiler görülebilir. Bunların arasında en önemli yan etki hastanın epileptik nöbet geçirmesidir. Ciddi bir yan etki olmasına rağmen TMU tedavisi alan hastalarda nöbet geçirme riski çok azdır. Beyin uyarımı yüksek frekansta ve kısa aralıklarla (theta-burst TMU) uygulandığında, nöbet riskinin arttığını belirten çalışma bulunmaktadır (145). TMU tedavisi sırasında nöbet geçirilmesi durumunda acil müdahalenin yapılması sonrasında TMU'ye devam edilmemesi önerilmektedir. TMU uygulaması esnasında senkop görülebilir ve bazen nöbetle karışabilir.

En sık görülen yan etkiler ise lokalize ağrı, rahatsızlık hissi ve baş ağrısı olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında uygulama sırasında oluşan gürültüye bağlı gelişen işitmede azalma, kulakta çınlama, çok az hastada senkop, duygudurum değişiklikleri ve akut psikiyatrik değişiklikler bildirilmiştir. Bu sayılan yan etkiler kısa süreli yan etkiler olup kişide uzun süreli rahatsızlık oluşturmazlar. Tedavinin hergün uygulandığı düşünülürse uzun vadede gelişebilecek yan etkiler arasında bilişte bozulma, uyku sorunları gibi problemlerle karşılaşılabilmesi akıldan tutulmalıdır (131).

TMU cihazı çalışma esnasında çıkardığı yüksek ses nedeniyle hastanın kulaklarını tıkaç ya da kulaklık ile korunması uygun olur. İşitme problemi olan hastalar TMU öncesinde işitme muayenesine gönderilerek sorgulanmalı, yeni gelişen işitme kaybı bildiren olgular detaylı işitme muayenesine gönderilmelidir (146).

TMU uygulaması sonrası kognitif fonksiyon ile ilgili gözlemler genellikle kısa sürelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda uyarım bölgesine bağlı olarak, TMU'nin çeşitli kognitif fonksiyonlarda geçici bozulmaya yol açabildiği bildirilmiştir. Flitman ve arkadaşları dört farklı pozisyonlardan verilen 15 Hz ve motor eşiğin %120'si kadar TMU uyarımından sonra, bir saat içerisinde hafıza alt testi skorunda anlamlı bir düşüş gözlemişlerdir (147). Başka bir araştırmada ise TMU uygulaması sonrasında kalıcı bir olumsuz kognitif yan etki olmadığı, hatta doğru cevap sayısı, reaksiyon süresi ve sinyal saptamada geçici iyileşme izlendiği

bildirilmiştir (148). Wernicke ya da Broca alanına uygulanan düşük ve yüksek frekanslı TMU ile dil becerisinde geçici düzelme ya da bozulma izlenebilmektedir (149). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda TMU tedavisi sonrasında bilişsel işlev üzerinde kalıcı etkilere sahip olmayacağını düşündürmekle birlikte bazı geçici etkiler de oluşturabilir (150). Tedavi masrafları yönünden bakıldığında ise TMU hastalar için iyi bir seçenektir. Yapılan bir çalışmada en az iki antidepresan tedavi denemesine yanıtı olmayan olgularda TMU tedavisi antidepresan tedavisine göre daha az masraflı bulunmuştur (151).

TMU güvenliği ve yan etkileri ile ilgili bir metaanalizde 39 çalışma ve 1200'den fazla olgu incelenmiştir. Bu çalışmalardan 12 tanesinde TMU ile kognitif iyileşme olduğu, 3 çalışmada ise en az bir testin bozulduğu fakat diğer testlerin düzeldiği ve duygudurum düzelmesi ile kognitif performans arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir (152).

4. MDB ve TMU TEDAVİSİ

4.1. Depresif bozuklukta Transkraniyal Manyetik Uyarım tedavisi

İlk kez 1987 yılında gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada TMU tedavisi uygulandıktan sonra duygudurum değişiklikleri olduğu rapor edilmiştir (153). Depresif hastalar üzerinde yapılan ilk çalışmalarda düşük frekanslı uygulama ve az hasta sayısına ek olarak kontrol grubu olmamasına rağmen TMU tedavisinin depresif hastalar üzerinde iyi tolere edildiği gözlenmiştir (154). Bu sonuçları takiben 1995'te George ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sol prefrontal kortekse TMU uygulanmış; antidepresan etkinliğine benzer etki gözlemlenmiştir. Bu çalışmada 6 hasta tedaviye dirençli depresyon hastasıydı ve TMU tedavisi 5 gün üst üste uygulandı. Sonuç olarak Hamilton depresyon skorlarında anlamlı düşme kaydedilmiştir (155). Pascual ve arkadaşları TMU tedavisinin ilk çift kör, randomize ve kontrollü çalışmasını yapmışlardır (156). TMU tedavisi ile beyinde bir çeşit nöromodülasyon oluşturularak hastaların semptomlarının gerilediği gözlemlenmiştir Çok sayıda randomize, sham-kontrollü yapılan çalışmalarla da depresyon tedavisinde rTMU etkinliği gösterilmiştir (92).

4.2. Depresif bozuklukların TMU ile tedavisinden fayda görmeyi öngörebilecek biyolojik ve klinik belirteçler

TMU tedavisi kinliklerde kişiye özel olarak planlanmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesinde tedavinin etkili olup olmayacağı ile ilgili bir takım klinik gözlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin depresyon hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında anterior singülat kortekste (ASK) aşırı aktivite olmasına rağmen DLPFK'te tam tersi şekilde hipoaktivite olduğu tespit edilmiştir (157). Bu sonuç depresyon hastalarında kişiselleştirilmiş tedavi planında öngörücü faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. TMU'nun etkisine dair biyolojik belirteçler Fidalgo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile araştırma konusu olmuştur. 2014 yılında yapılan bu çalışmada 50'den fazla çalışmayı taramışlar ve klinik sonuçlarla en belirgin korelasyonların çeşitli teknikleri kullanan nörogörüntüleme teknikleriyle (fMRI, PET, SPECT, MTS) kurulduğunu göstermişlerdir. Bu gözden geçirmede dopamin, serotonin ve sakkadik göz hareketleri arasında anlamlı klinik korelasyon bulunamamıştır (158).

2012 yılında yapılan bir çalışmada ise tedavinin başında serebellar, temporal, anterior singülat ve oksipital bölgelerde bazal metabolizma düşüklüğüyle TMU'ye iyi yanıt verme arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. TMU tedavisine olumsuz yanıtın öngörücüleri arasında; tedaviye direnç skorunun yüksek olması, şimdiki epizodun uzun sürmüş olması, hastanın yaşının ileri olması ve psikotik özellikli depresif bozukluk tanısı olması olarak sıralanırken; TMU'ye pozitif yanıtın öngörücüleri arasında, geçmişte TMU tedavisine yanıt vermiş olmak, beraberinde antidepresan tedavi alıyor olması olarak tespit edilmiştir (159). Bir diğer çalışmada tedavi öncesi prefrontal kortekse uygulanan elektroensefalografi (EEG) kordansının depresyon vakalarının rTMU tedavisine verdiği yanıtla ilişkisini araştırmışlar ve sonucun anlamlı olduğunu gözlemlemişlerdir. %93.3 duyarlılıkla TMU'ye yanıt verenlerin belirleyebildiği gösterilmiştir (160).

Şu ana dek yapılmış klinik çalışmalar ve edinilmiş klinik deneyimler sonucunda TMU için aday olabilecek hastanın özellikleri; depresif epizodu 3 yıldan daha az süren, 1-4 yeterli antidepresan denemesinden (hem ilaç hem de psikoterapi) fayda görmemiş, psikotik özellikleri olmayan olarak özetlenebilir (122).

5. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP (PERSONALIZED MEDICINE) PERSPEKTİFİNDEN TMU TEDAVİSİ

Yüzyıllardan beri çeşitli bilim dallarında gözlenen ilerlemeler ve yenilikler tıp alanında büyük bir gelişme göstermektedir. İnsan genomu üzerindeki genetik çalışmalarının sayısının artmasıyla biliminsanları genetik temel üzerine şekillenebilecek yeni tedavi modellemeleri üzerinde çalışmalarını arttırmıştır. Kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin moleküler, fizyolojik, çevresel maruziyet ve davranışsal olarak benzersiz özelliklere sahip olmaları; her bireyin benzersiz özelliklere uyarlanmış tıbbi müdahalelere ihtiyaç duyabileceği inancına dayanmaktadır. Hastalık süreçlerinde bireyler arası büyük farklılıklar ortaya koyan DNA dizileri, farklı görüntüleme protokolleri ve kablosuz sağlık izleme cihazları gibi gelişen teknolojilerin uygulanması biliminsanlarını kişiselleştirilmiş tıp alanına yönlendirmiştir (161).

Örneğin onkoloji alanında son 20 yılda kullanmaya başlanan akıllı molekül tedavileri ile kişiye özel tedaviler uygulanmakta ve başarı oranı neredeyse %100 'leri bulmaktadır. Ruh sağlığı alanında da çoğu hastalığın genetik temelini olduğu öngörülmesi, ailesel geçişin fazla olması, tedaviye yanıtı olmayan birçok ruh sağlığından yakınlık hasta olması, kişiselleştirilmiş tedavilerin önünü açacak çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Beş yıl önce "kişiselleştirilmiş tıp" (personalized medicine) anahtar sözcükleri ile yapılan bir PubMed taraması ile 2841 makaleye ulaşılabılırken, bugün bu sayı 100 bin makaleyi bulmaktadır (162). Son yirmi yılda kişiselleştirilmiş tıbbi ivmelendiren iki önemli gelişmeden biri 2003 ile birlikte İnsan Genom Projesi ile genom biliminin hızla ilerlemesi, moleküler düzeyde hastalıkların tedavisine yönelik çabaların hızla artması sayılabilir (163).

Dünya üzerindeki devletlerin sağlık üzerine geliştirdiği ekonomi stratejileri "yeterince etkin olmayan tedavilerin yarattığı "gereksiz" giderleri en aza indirmek ve maliyet-etkin tedaviler ortaya koyabilmek" olarak tanımlanmaya başlanmıştır (164).

Psikiyatride kişiselleştirilmiş tıp, tanı kategorilerinin geniş olduğu ve her kategoride büyük biyolojik heterojenliğin bulunduğu bir alandır. Günümüzde kullanılan sınıflandırma kişiselleştirilmiş tıp için yapılan biyolojik araştırmalar için yeterli olmamaktadır. Bu yetersizliğin giderilmesi için farklı ekoller farklı yaklaşımlarda bulunmaktadır (165). Bu yöntemlerden biri 'machine learning' denilen makine öğreniminden elde edilen yöntemlerdir. Bu teknikle elde edilen zengin verileri majör psikiyatrik bozuklukların biyolojik temelli yeniden tanımlanmalarını birleştirerek tanı tedavi sürecine kolaylık sağlamayı

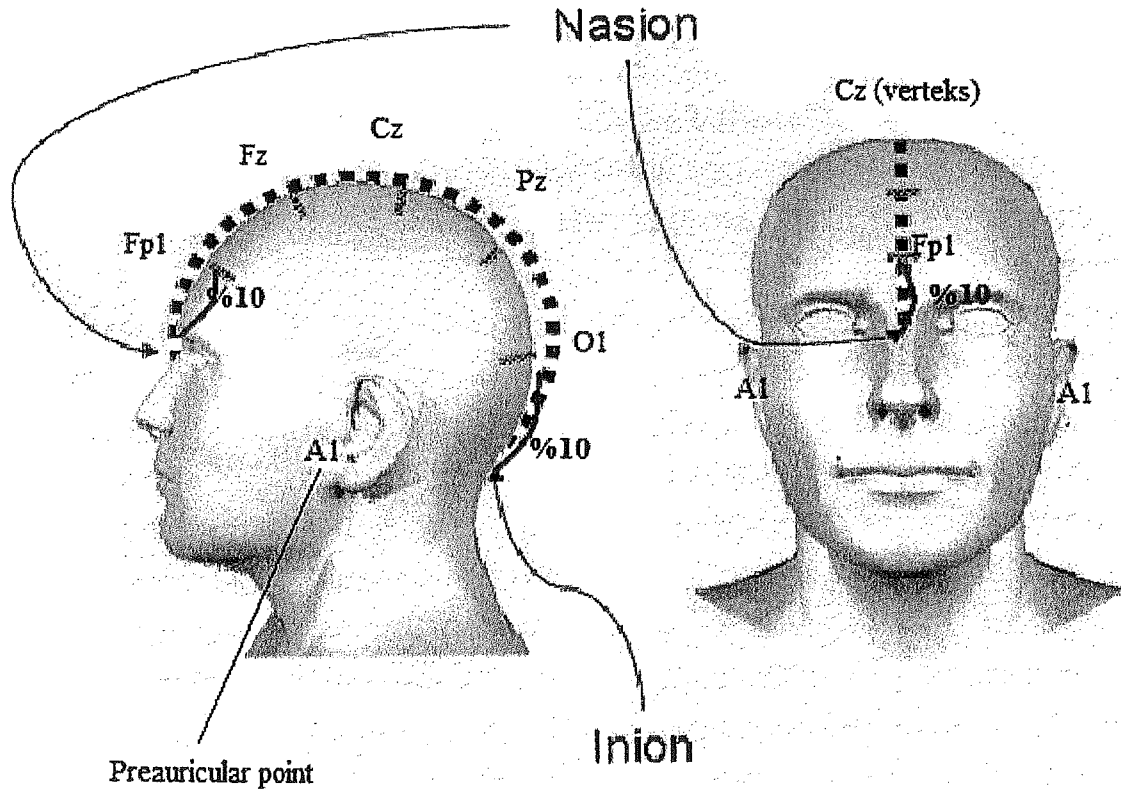
amaçlamaktadır. Artan kanıtlar, psikiyatri hastalarının verilere dayalı alt gruplarının tedavi sonuçlarını DSM/ICD tanılarının yapabileceğinden daha iyi tahmin edebileceğini göstermektedir (166).

TMU tedavilerin etkinliği, depresyon dışındaki psikiyatrik bozukluklar için kanıtlanmayı beklemektedir. Tedaviyi belirli bireylere ve klinik alt gruplara uyacak şekilde optimize etmeyi amaçlayan, nörogörüntüleme ve hesaplamalı modelleme kullanarak TMU müdahalelerini kişiselleştirmek amacıyla son yıllarda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (167). Yaptığımız bu çalışmayla TMU tedavisi uygulanan hastalarda geniş tanı kategorilerinin biyolojik ve klinik olarak biyotiplendirilmesine katkı sağlayacak düzeyde tedavi etkinliğinin tedavi öncesinde öngörebilmemizi sağlayacak veriler elde ederek TMU tedavisini kişiselleştirilmiş tedaviye dönüştürmesini kolaylaştırmayı amaçlıyoruz. Elde ettiğimiz verilerin gelecekte kişiselleştirilmiş tıp ve TMU tedavi alanında yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacağını umuyoruz.

6. KLİNİĞİMİZDE UYGULANAN TMU TEDAVİ PROTOKOLÜ

rTMU uygulaması öncesi hastanın kimliği doğrulanır. TMU güvenliği tarama anketi uygulanır. Hastaya ya da yasal vasisine, TMU bilgilendirme formunu okuduktan sonra hastanın yazılı onamı alınır. Seans süresince oluşan seslerden rahatsızlık duymaması için kulaklık kullanması önerilir. TMU tedavisinin uygulanabilmesi için hastanın kafa ölçümlerinin alınması ile motor korteks (MC) ve dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFK) yerinin belirlenmesi gereklidir. Ölçümler Beam Yöntemi uygulayarak yapılır. Kafa ölçümleri alınarak motor korteks ve sol dorsolateral prefrontal korteksin lokasyonu belirlenir.

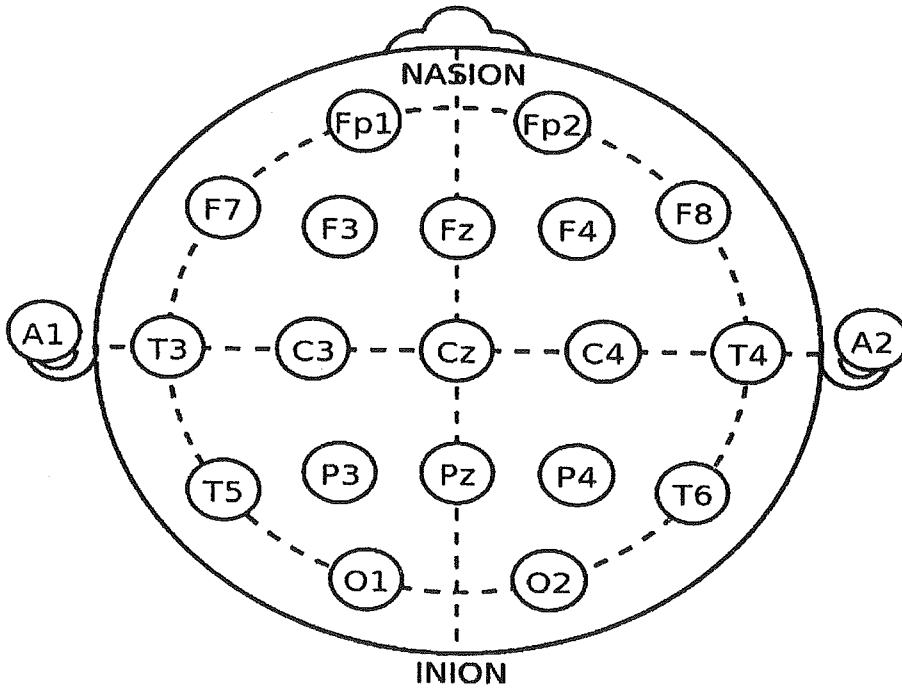
Nasion ve inion noktaları arasında ölçüm yapılır. Ölçülen mesafelerin %50'si hesaplanır. (nasion/inion mesafesi x 0.5). Nasion noktasından orta hat üzerinde bu değer ölçüp işaretlenir. Bu nokta vertex noktasıdır (Cz). Diğer bir ölçüm Fp1 ve O1 noktalarının bulunmasıdır. Bunun için nasion-inion mesafesinin %10'unu hesaplamanız gerekmektedir (nasion-inion mesafesi X 0.1). Böylelikle Fp1 ve O1 noktalarını belirlenmiş olmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4 : TMU uygulamasında dikkate alınan ölçüm noktaları

Her iki kulak çıkıntısı (tragus-tragus) önü arası ölçülerek kaydedilir. Ölçüm hattı Cz noktası üzerinden geçmelidir. Yapılan ölçümün %10'nunu hesaplanır (tragus-tragus mesafesi X0.1). Her iki kulak tragusundan yukarı doğru ölçerek T3 noktaları belirlenir. Tragus-tragus mesafesinin %20'sini hesaplanarak vertexs üzerinden değeri işaretlenir. Bulunan nokta C3 noktası olup MOTOR KORTEKS lokalize edilmiş olur. Motor eşiğin belirlendiği nokta burasıdır. Son adımda Fp1, T3 ve O1 noktalarından geçecek şekilde baş çevresi ölçümü yapılır. Bobin yerleştirilen yer olan F3 alanı dorsolateral prefrontal korteksi göstermektedir.

Nasion-inion, tragus-tragus ve baş çevresi ölçüm değerleri BEAM F3 programı ile hesaplanır (Şekil 5). Bu hesaplama ile X ve Y mesafeleri F3 bölgesinin koordinatlarını vermektedir. Y değerine 0.35 cm eklenerek 'modifiye Y değeri' elde edilir. Ölçümler yapılırken modifiye Y değeri kullanılır. İşaretlenen F3 bölgesi, sol dorsolateral prefrontal kortekse denk gelmektedir ve TMU uygulamasının yapılacağı bölgedir.



Şekil 5: Uluslararası 10 20 sistemine göre elektrot yerleşim noktaları (168)

7. GEREÇ VE YÖNTEM

7.1. Çalışmanın Örneklemi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Transkraniyal Magnetik Uyarım(TMU) Polikliniği'ne 01 Şubat 2019- 01 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı ile rTMU tedavisi uygulanan hastalardan oluşturulmuştur. Hastaların en az bir antidepresan farmakoterapiye yeterli süre ve dozda uygulanmasına rağmen yeterli yanıt alınmamış hastalardan TMU tedavisine yönlendirilmiştir. Çalışma retrospektif tarama olup çalışmada elde edilen tüm veriler hastalara tedavilerine başlamadan önce ve tedavileri sırasında uygulanan ölçeklerden elde edilen veriler toplanarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan toplam alınan hasta sayısı 120'dir.

Araştırmaya alınma kriterleri:

1. Hastanın 18 yaş ve üzeri olması,
2. Okur-yazar olup, verilen ölçeklerdeki soruları yanıtlayabilmiş olmak,
3. İletişimi engelleyen mental, fiziksel herhangi bir sorunu olmamak,
4. DSM-5 (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5) tanı ölçütlerine goren hastanın bipolar ya da unipolar depresyon tanısı almış olması,
5. TMU tedavisinin tüm seanslarını tamamlamış olması,
6. Fiziksel ve nörolojik hastalığa sahip olmaması.
7. rTMU tedavisi öncesi tedaviyi kabul ettiğini bildirir hasta onam formunun olması.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

1. Eşlik eden nörolojik hastalık öyküsü ve zeka geriliğine sahip olması,
2. Madde bağımlılığı öyküsünün olması,
3. Kafa içinde ya da yakın bölgede metal implant bulunması,
4. Kalp pili ya da benzeri uyarım yapan implantların bulunması.

7.2. Kullanılan Gereçler

Araştırmada kullanılacak yöntemler ve araçlar: Kliniğimiz TMU polikliniğinde TMU tedavisi alan hastaların rutin izleminde özellikle klinik yanıtın değerlendirilmesi için aşağıdaki ölçekler kullanılmaktadır. Çalışmada belirtilen sayıda depresyon hastasının rTMU protokolü için uygulanan tüm klinik değerlendirme ölçeklerinden elde edilen verilerin yanı sıra tıbbi kayıtlarında yer alan tüm klinik, çevresel ve demografik veriler taranarak daha önce bu amaçla hazırlanan veri formuna (ekte yer almaktadır) kaydedilecektir. Sonrasında toplanan veriler istatistiksel olarak analiz edilecektir.

7.2.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Max Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, klinisyen derecelemesine dayanan, son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddelik bir ölçektir (169). Ruh sağlığı alanında kullanılan hastanın depresyon seviyesini ölçmek için kullanılan yaygın bir ölçektir. Ölçek likert tipinde hazırlanmış olup uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeler 0-2, diğer maddeler ise 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Puanlama klinisyen tarafından yapılmaktadır. Puanların toplanmasıyla en yüksek puan 53 olarak hesaplanmaktadır. 0-7 puan arası puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (170). (Ek-1)

7.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin Türkçe uyarlaması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (171). Ölçekte anksiyete düzeyini ölçen 21 madde vardır ve her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Testin toplam puanları şu şekilde yorumlanır; 0-7 puan arası minimal anksiyete, 8-15 puan arası hafif düzey anksiyete, 16-25 puan arası orta düzey anksiyete ve 26-63 puan arası ise şiddetli anksiyete olarak gruplanmaktadır. Toplam puanın artmış olması anksiyete düzeyi ile doğru orantılıdır (172). (Ek-3)

7.2.3. Richard-Campell Uyku Ölçeği (RCUÖ)

Richard-Campbell Uyku Ölçeği: Richards tarafından 1987 yılında geliştirilen bu ölçekte gece uykusunun derinliği, uykuya dalma süresi, uyanma sıklığı, uyandığında uyanık kalma süresi, uykunun kalitesi ve ortamdaki gürültü düzeyi değerlendirilir (173). Toplam 6 madde olan ölçekte görsel analog skala tekniği ile 0 ila 100 arasında yer alan çizelge üzerinde değerlendirilir. Ölçekten alınan “0-25” arası puan çok kötü uykuyu, “76-100” arası puan çok iyi uykuyu belirtmektedir. Ölçek toplam puanı 5 madde üzerinden değerlendirilir, ortamdaki gürültü düzeyini değerlendiren 6. madde toplam puan değerlendirmesi dışında bırakılır. Ölçeğin puanı arttıkça hastaların uyku kaliteleri de artmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini ise Özlü ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (174). (Ek-2)

7.2.4. Sosyodemografik Veri Formu

Bu veri formu kliniğimiz tarafından hazırlanmış olup TMU polikliniğinde tedavi alan tüm hastalara uygulanmıştır. Form içerisinde tüm sosyodemografik veriler bulunmaktadır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumları, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, TMU tedavisine kadar aldıkları tedaviler, kullandıkları ilaçlar rutin olarak kaydedilmiştir. (Ek-4)

7.3. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Araştırma projesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile çalışmaya başlanmış; 24.06.2020 tarih ve KAEK-437 sayılı karar numaralı yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma verileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak taranmıştır.

7.4. Çalışmanın İstatistiksel Analizi

Çalışmanın verileri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22, Chicago, IL, ABD) istatistik programıyla değerlendirilmiştir. Veriler öncelikle tanımlayıcı istatistik verileri olarak değerlendirilmiştir. Her bir aralık ve oran değişkeni için istatistiksel veriler hesaplanmıştır. Her bir değişkenin minimum ve maksimum değerleri hesaplanmış; ortalama değerler de verilere eklenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Her bir nominal değişken için ise frekanslar ve yüzdeler hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk testi ile normallik değerlendirmesi

sonrasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında bağımsız t- TESTİ, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler Ki-kare testi ya da Fisher kesin olasılık analizi ile karşılaştırılmıştır. HDDÖ, BAÖ, PHQ, RCUÖ için tedavi başlangıcı ve tedavi bitimi puanları Wilcoxon işaretli sıra testi ile iki durumlu (binary) bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki neden sonuç ilişkisini incelemek için de iki durumlu (binary) lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlenmiştir.

8. BULGULAR

8.1. Tanımlayıcı İstatistikler

8.1.1. Sosyodemografik özellikler

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 120'dir. Hastaların yaş ortalaması 42.8 olup (Min=18, Max=73) kadın hastalar çalışma grubunun çoğunluğunu oluşturmaktadır (N= 72, %60). Hastaların 65'i (%54) evli, 43'ü bekar (%35.83 ve 10'u boşanmıştır (%8.33). Eğitim düzeylerinde bakıldığında okuryazar olmayanlar en az sayıda iken (N= 3 %2.5), ilk-orta öğretim mezunu olanlar 39 (%32.5) kişi, lise mezunu olanlar 30 kişi (%25) ve üniversite mezunu olanlar ise 48 (%40) kişidir. Sosyal güvencesi olan hasta sayısı 108(%90) iken, sosyal güvencesi olmayan 3 (%2.5) ve ücretli tedavi alan hasta sayısı ise 9'dur (%7.5). Hastalar sosyal desteğinin olup olmadığına göre sınıflandırıldığında 80 (%66.67) hastanın sosyal desteğinin olduğu görülmüştür. Öte yandan, 13(%10.83) hasta sosyal desteğinin olmadığını, 27 (%22.50) hasta ise sosyal desteğinin yetersiz olduğunu belirtmiştir. Birlikte yaşadığı kişiler açısından değerlendirildiğinde hastaların en sık olarak "eş-çocuklarıyla"yaşadığı gözlenmiştir (N= 58, %48). Anne-babası ile yaşayan hasta sayısı 38 (%31.67), tek başına yaşayan hasta sayısı 14(%11.67), partneriyle yaşayan hasta sayısı 7(%5.83) ve son olarak kardeşiyle yaşayan hasta sayısı ise 1'dir (%0.83).

106 hastanın (%88) kent merkezinde, 12(%10) hastanın ilçe merkezinde, 1(%0.83) hasta ise köyde yaşadığını belirlenmiştir. Antalya merkezde yaşayan hasta sayısı 99 (%82). Antalya dışından gelen hasta sayısı ise 8'dir (%6.67). Sosyoekonomik durum değerlendirmesinde hastaların çoğunluğu (N=62, %52) aylık 2.501-5.000 TL'lik bir gelire sahip olduğunu bildirmiştir.

Hastaların çalışma durumlarına bakıldığında en sık gözlenen kategori "ev hanımı" olmuştur (N = 35, %29). Çalışmayan/çalışamayan hasta sayısı 21(%17.5), çalışan hasta sayısı 32(%26.67), öğrenci 15 (%12.5) ve emekli olan kişi sayısı 17'dir (%14.17).

Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri ayrıntılı olarak tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1: Hastaların Sosyodemografik özellikleri

Değişken		Hasta sayısı (n)	Ort ± SS/ %
Yaş		120	42.80±12.80
Cinsiyet			
	Kadın	72	60.00
	Erkek	48	40.00
Medeni Durum			
	Bekar	43	35.83
	Evli	65	54.17
	Boşanmış	10	8.33
	Dul	1	0.83
	Eşi Vefat Etmiş	1	0.83
Eğitim Düzeyi			
	Okur-Yazar Değil	3	2.50
	İlköğretim	21	17.50
	Ortaöğretim	18	15.00
	Lise	30	25.00
	Üniversite	48	40.00
Sosyal Güvence			
	Yok	3	2.50
	Var	108	90.00
	Ücretli Hasta	9	7.50
Sosyal Destekler			
	Yok	13	10.83
	Var	80	66.67
	Yetersiz	27	22.50
Birlikte Yaşadığı Kişiler			
	Anne-Baba	38	31.67
	Eş-Çocuk	58	48.33
	Anne+Baba+Eş+Çocuklar	1	0.83
	Kardeş	1	0.83
	Akraba	1	0.83
	Tek Başına	14	11.67
	Partner	7	5.83
Yaşadığı Yer			
	Kent	106	88.33
	İlçe	12	10.00
	Köy	1	0.83
	Gecekondu/Varoş	1	0.83

Antalya merkez/çevre		
Antalya merkezde yaşıyor	99	82.50
Antalya ilçelerinde yaşıyor	13	10.83
Antalya dışından geliyor	8	6.67
Çalışma durumu		
Çalışmıyor/Çalışmıyor	21	17.50
Çalışıyor	32	26.67
Öğrenci	15	12.50
Emekli	17	14.17
Ev Hanımı	35	29.17
Sosyoekonomik durum		
0-2.500 arası	31	25.83
2.501-5.000 arası	62	51.67
5.001-7.500 arası	17	14.17
7.500 ve üzeri	10	8.33

8.1.2. Hastalıkla ilgili özellikler

Çalışmaya alınan hastalarda birincil tanı oranları sırasıyla; unipolar depresyon (N=108, %90.0) ve bipolar depresyon (N=12, %10) idi. İndeks epizod süresi için ortalama değer 7.64 ± 11.30 ay olarak belirlendi. Hastaların ilk tanı aldıkları yaş ortalaması 28.32 ± 11.72 olarak belirlendi. Belirtilen hastalık sürelerinin ortalaması 11.53 ± 9.11 yıl, hastalık başlangıcından bugüne kadar geçirilen toplam hastalık epizodu sayısı 6.10 ± 5.62 idi. TMU tedavisi öncesinde hastanede yatarak tedavi alan hasta sayısı 62 (%52) idi. En uzun hastane yatış süresi ise 15.22 (SS=19.50) idi.

87 hasta (71%) intihar herhangi bir intihar girişimi öyküsü bildirmedi. İntihar girişimi öyküsü olan 33 hasta arasında en sık intihar girişimi ilaçlar (n=28,%33) ile olmuştur. Ası ile girişimde bulunan hasta sayısı 2 (%1.67) ve yüksekten atlayarak intihar girişiminde bulunan hasta sayısı 1' (%0.83)'dir. Öte yandan; self-mutilasyon öyküsü 18 hasta tarafından bildirilmiştir (%15).

İlk tanı aldıktan bugüne kadar geçen zaman 13.99 ± 9.37 yıl olarak hesaplandı. İlk hastalık döneminde en sık gözlenen tanı kategorisi 'depresyon'du (N = 86, %72). Depresyon tanısını 17 hasta (%14.17) ile karma epizod atağı izledi. Öte yandan 14 (%11.67) hastaya ilk tanı döneminde distimi tanısı, 1 (%0.83) hastaya da manik atakla tanısı konulmuştu. Hastalık

şiddeti açısından değerlendirildiğinde en sık gözlemlenen kategori psikotik özelliği olmayan şiddetli atak oldu (n = 77, %64). En sık görülen depresyon özelliği kategorisi tipik depresyon oldu (n = 73, %61). Melankolik özellikli depresyon 25 hastada (%20.83), atipik depresyon 12 hastada(%10), psikotik özellikli depresyon 6(%5), mevsimsel depresyon ise 2 (%1.67) hastada gözlemlendi. Kadın hastalar (N=72) arasında postpartum hastalık öyküsü olanların sayısı 23 (%32) idi.

88 (%73) hastada hastalığın ortaya çıkışında yaşam olayı öyküsü olduğu gözlemlendi. Bildirilen yaşam olayları ise şu sıklıkta idi: 4 hastada cinsel travma öyküsü, 10 hastada ebeveyn ayrılığı-kaybı, 9 hastada maddi sıkıntılar, 8 hastada adli süreçler, 9 hastada eş şiddeti, 13 hastada çocuğunda hastalık/ ölüm öyküsü, 14 hastada marital problemler, 3 hastada ağır fiziksel hastalık öyküsü, 3 hastada ebeveynde ağır hastalık öyküsü, 2 hastada gebelik, 1 hastada ise askerlik öyküsü.

Tablo 2: Hastalıkla ilgili sosyodemografik veriler

Değişken		Hasta sayısı (n)	Ort ± SS/ %	Min-Max
Tanı				
	Bipolar depresyon	12	10.00	
	Unipolar depresyon	108	90.00	
İndeks epizod süresi (ay)			7.64±11.30	1-84
İlk tanı aldığı yaş (yıl)			28.32±11.72	13-60
Hastalık süresi (yıl)			11.53±9.11	1-45
Toplam hastalık epizodu sayısı			6.10±5.62	1-25
Hastane yatış öyküsü				
	Yok	58	48.33	
	Var	62	51.67	
En uzun hastane yatış süresi(gün)			15.22±19.50	0-120
İntihar girişimi öyküsü				
	Yok	33	27.50	
	Var	87	72.50	
İntihar şekli				
	İntihar öyküsü yok	87	72.50	
	İlaçlar	28	23.33	
	Ası ile	2	1.67	
	Yüksekten atlama	1	0.83	
	Diğer	2	1.67	

Self-mutilasyon öyküsü			
Var	18	15.00	
Yok	100	83.33	
İlk tanıdan bu zamana geçen(yıl)		13.99±9.37	1-48
İlk epizod türü			
Mani	1	0.83	
Hipomani	2	1.67	
Depresyon	86	71.67	
Karma atak	17	14.17	
Distimi	14	11.67	

İlk epizod şiddeti			
Yok	1	0.83	
Hafif	2	1.67	
Orta	30	25.00	
Şiddetli ancak psikotik değil	77	64.17	
Şiddetli+psikotik bulgulu	10	8.33	
Hastalığın ilk ortaya çıkışında yaşam olayı			
Herhangi bir olay yok	31	25.83	
Cinsel travma	4	3.33	
Ebeveyn ayrılığı-kaybı	10	8.33	
Ebeveyn-kardeş kaybı	2	1.67	
Eş ayrılığı	1	0.83	
Eş kaybı	3	2.50	
Maddi sıkıntılar	9	7.50	
Adli olay-süreçler	8	6.67	
Eş şiddeti	9	7.50	
Sevgili ayrılığı	3	2.50	
Akran zorbalığı	4	3.33	
Ağır fiziksel hastalık öyküsü	3	2.50	
Çocuğunda hastalık/ölüm öyküsü	14	11.67	
Ebeveynde ağır hastalık öyküsü	3	2.50	
Gebelik	2	1.67	
Askerlik	1	0.83	
Marital problemler	13	10.83	
Bilinmiyor	1	0.83	
Depresyonun özelliği			
Tipik	73	60.83	
Katatonik özellikli	2	1.67	
Melankolik özellikli	25	20.83	

Atipik depresyon	12	10.00	
Psikotik bulgulu	6	5.00	
Mevsimsel özellikli	2	1.67	
Kadın hastalarda postpartum başlangıç öyküsü			
Var	23	32	
Yok	49	68	

8.1.3. Tedavi ile ilişkili Özellikler

Hastaların TMU tedavisi sırasında en sık kullandığı antidepresan ilaç grubu SNRI'lar (n = 62, 52%) olmuştur. SNRI grubunu SSRI (n = 41, 34%) lar takip etmiştir. TCA sınıfı ilaç kullanan hasta sayısı 7'dir. Antidepresan ilaç tedavisini antipsikotik grubu ilaçlar (n = 67, 56%) izlemektedir. 3. En sık kullanılan ilaç grubu ise Benzodiazepinler'dir (n = 23, 19%).

Hastaların 103'ü (n = 103, 86%) uygulanan TMU protokolünü tamamlamıştır. Hastaların 14'ü ise çeşitli nedenlerle tedaviyi yarıda bırakmış (n = 14, 11.67%) olup 3 (2.5%) hastaya da idame tedavi uygulandığı gözlemlendi. Hastaların TMU tedavisi öncesi aldığı tedavilere bakıldığında en sık verilen tedavi ilaç tedavisi olmuştur. 4 (%3.33) hasta ise düzenli psikoterapi almıştır. 1 hastada EMDR tedavisi öyküsü bulunmaktadır. EKT tedavisi alan hasta ise 10(%8.3)'dur. Daha önce farklı bir merkezde TMU tedavi alan hasta sayısı ise yalnızca 2'dir.

Hastaların el kullanım tercihlerine bakılacak olursa sol el dominant olan hasta sayısı 5, sağ el dominant olan hasta sayısı ise 115 (%95)'tir. Hastalara uygulanan seans sürelerine göre ayrıldığında 10 dakika süren depresyon protokolü uygulanan hasta sayısı 109(%90.8) iken 20 dakikalık seans uygulanan hasta sayısı ile 11(%9.17)'dir. Hastaların TMU tedavisi sonrasında geçen ortalama süre 7.57 ay olarak hesaplanmıştır. TMU sonrası geçen süre en az 1 ay en çok ise 12 ay olarak belirtilmiştir. TMU uygulanan beyin bölgesi sol DLPFK olan hasta sayısı 119 iken sadece 1 hastada sol MC'a tedavi uygulanmıştır. Hastaara uygulanan seans sayısı ortalama değeri 30.17 (SD = 8.49, SEM = 0.78, Min = 7.00, Max = 51.00, Skewness = -0.36, Kurtosis = 0.37, Mdn = 30.00) olmuştur. Daha önce EKT tedavisi alan hasta sayısı 9 (%7.5) iken almayan hasta sayısı ise 111 (%92.5)'tir.

Tedavi ile ilişkili tüm veriler tablo 3'te yer almaktadır.

8.1.4. Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri

Birinci derece akrabada hastalık öyküsünde babasında ruhsal hastalık olan hasta sayısı $n=15$, %12.5), annesinde ($n=19$, %15.83), kardeşinde ve çocuklarında ($n=5$, %4.17), abla ya da abisinde ($n=3$, %2.5) olarak sıralanmaktadır. Birinci derece akrabasında hastalık öyküsü olan hasta sayısı ($n = 49$, 41%)'dir. Birinci derece akrabalarda en sık görülen ruhsal hastalık öyküsü unipolar depresyon ($n=24$, %20) olup onu görülme sıklığına göre şizofreni ($n=6$, %5), obsesif kompulsif bozukluk ($n=5$, %4.17), panik bozukluk ($n=4$, %3.33), bipolar bozukluk, alkol kullanım bozukluğu ve sosyal fobi ($n=2$, %1.67), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ($n=1$, %0.83) izlemektedir.

İkinci derecede akrabada ruhsal hastalık öyküsü 32 hastada (%26.6) olup bunlar görülme sıklığına göre en sık dayı/teyzede ($n=16$, %13.33), hala/amcada ($n=10$, %8.33), büyükanne/büyükbabada ($n=2$, %1.67), üçüncü derece akraba olarak ise kuzenlerde ($n=4$, %3.33) olarak sıralanmıştır. İkinci derece akrabalarda en sık görülen ruhsal hastalık ise 18 (%15) hasta ile unipolar depresyon'dur. İkinci en sık hastalık sırasıyla şizofreni ($n=3$, %2.5) ve B grubu kişilik özellikleri ($n=3$, %2.5) izlemektedir. OKB, panik bozukluk, gelişimsel bozukluk öyküsü olan ikinci derece akraba sayısı ise her hastalık için 1 olarak kaydedilmiştir.

Hastaların komorbid ruhsal hastalık sınıflamasında ise en sık panik bozukluk ($n=27$, %22.5), obsesif kompulsif bozukluk ($n=16$, %13.33), b grubu kişilik özellikleri ($n=13$, %10.83), sosyal fobi ($n=8$, %6.67), hipokondriazis/somatizasyon ($n=5$, %4.17), psikoz ve alkol kötüye kullanımı ($n=3$, %2.5), post travmatik stres bozukluğu ($n=2$, %1.67), kumar bağımlılığı ($n=1$, % 0.83) olarak sıralanmıştır.

Geçmişte kötüye kullanım/travma öyküsü olan hastaların sayısı 43 olup hastaların, %35.83'ini oluşturmaktadır. Hastalarda self mutilasyon sıklığı ($n=18$, %15)'tir. Hastaların duygudurum bozukluğu başlama yaş ortalaması 27.48'dir. Hastalık öykülerinde geçirilmiş travma olan hasta sayısı ($n=46$, %38) olup en sık gözlenen travma türü duygusal şiddet ($n=12$, %10) olmuştur. Onu ise sırayla cinsel içerikli şiddet ve anne baba ayrılığı ($n=8$, %6.67), fiziksel şiddet ($n=4$, %3.33), marital problemler ($n=3$, %2.5), intihar öyküsü, sözlü şiddet, baba vefatı, geçirilmiş ağır hastalık türü, ailede ağır hastalık türü ($n=2$, % 1.67), anne vefatı ($n=1$, %0.83) olarak izlenmektedir. Çocuklukta geçirilmiş hastalık öyküsü tarifleyen hasta sayısı 17 (%14.17)'dir. En sık tariflenen hastalık ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite

bozukluğu ve enürezistir. (n=8, %6.67). Akademik başarı yönünden hastaların 74 (%61.66)'ü çok iyi-iyi cevabını vermiştir. Doğum öykülerine bakıldığında normal diyenler 110 (%91.67) hasta, sezaryen 3(%2.5) hasta, müdahale gerektiren zor doğum öyküsü ise 7(%5.83) hastada vardı. Bebeklikte geçirilmiş febril konvülziyon öyküsü olan hasta sayısı 9 (%7.5)'tir.

Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri ile ilgili veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Tedavi ile ilişkili veriler

Değişken		Hasta sayısı (n)	Ort ± SS/ %
İlaç kullanımı			
	SNRI	62	52
	SSRI	41	34
	TCA	7	8.4
	Antipsikotikler (2. en sık ilaç kullanılan ilaç grubu)	67	56
	Benzodiazepinler (3. en sık kullanılan ilaç grubu)	23	19
TMU tedavi devamlılığı			
	Tamamlayan	103	86
	Yarıda bırakmış	14	11.67
	İdame TMU tedavisi alan	3	2.5
TMU öncesi aldığı tedavi			
	İlaç tedavisi	4	3.33
	Psikoterapi	1	1.2
	EMDR	10	8.3
	EKT	2	2.4
	TMU(Farklı merkez)		
Hastaların el tercihi			
	Sağ el	115	95.8
	Sol el	5	4.2
TMU seans süresi			
	10 dk'lık seans	109	90.8
	20 dk'lık seans	11	9.17
TMU sonrası geçen ay		7.57ay	1 ay-12 ay
TMU uygulanan beyin bölgesi			
	DLPPK	119	
	MC	1	

Seans sayısı ortalama değeri	30.17	Min=7,max=51
------------------------------	-------	--------------

Tablo 4: Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş verileri

Değişken	Hasta sayısı (n)	Ort ± SS/ %
Birinci derece akrabada hastalık öyküsü		
Baba	15	12.5
Anne	19	15.83
Kardeş/çocuklar	5	4.17
Abla/abi	3	2.5
Birinci derece akrabalarda görülen ruhsal hastalık		
Unipolar depresyon	24	20
Şizofreni	6	5
OKB	5	4.17
Panik bozukluk	4	3.33
Bipolar bozukluk	2	1.67
Alkol kullanım bozukluğu	2	1.67
Sosyal fobi	2	1.67
DEHB	1	0.83
İkinci/üçüncü derece akrabada hastalık öyküsü		
Dayı/teyze	32	26.6
Hala/amca	10	8.33
Büyükanne/büyükbaba	2	1.67
Kuzenler	4	3.33
İkinci/üçüncü derece akrabalarda görülen ruhsal hastalık		

Unipolar depresyon	18	15
şizofreni	3	2.5
OKB	1	0.83
Panik bozukluk	1	0.83
Bgrubu kişilik özellikleri	3	2.5
Gelişimsel bozukluk öyküsü	1	0.83
Komorbid ruhsal hastalık öyküsü		
Panik bozukluk	27	22.5
OKB	16	13.33
Bgrubu kişilik özellikleri	13	10.83
Sosyal fobi	8	6.67
Hipokondriasis/somatizasyon	5	4.17
Psikoz	3	2.5
Alkol kötüye kullanımı	3	2.5
PTSB	2	1.67
Kumar oynama bozukluğu	1	0.83
Geçmişte kötüye kullanım/travma öyküsü		
Duygusal şiddet(en sık)	12	10
Cinsel içerikli şiddet	8	6.67
Anne-baba ayrılığı	8	6.67
Fiziksel şiddet	4	3.33
Marital problemler	3	2.5
İntihar öyküsü	2	1.67
Sözlü şiddet	2	1.67
Baba vefatı	2	1.67
Geçirilmiş ağır hastalık öyküsü	2	1.67
Ailede ağır hastalık öyküsü	2	1.67
Anne vefatı	1	0.83
Çocukluk dönemi hastalık öyküsü		

Var	17	14.17
DEHB	8	6.67
Enürezis	8	6.67
Diğer	1	0.83
Doğum öyküsü		
Normal	110	91.67
Sezaryen	3	2.5
Zor doğum	7	5.83
Geçirilmiş Febril konvülziyon öyküsü	9	7.5
Fiziksel hastalık öyküsü		
Var	65	54.17
Yok	55	45.83
Endokrin patolojiler	32	26.67
MSS hastalıkları	24	20
Kardiyak hastalık	5	4.17
Romatizmal hastalık	2	1.67
Dermatolojik hastalık	1	0.83
Enfeksiyöz hastalık	1	0.83

Ruhsal hastalık haricinde fiziksel hastalık öyküsüne 65 (%54.17) hasta 'var' cevabını vermiştir. En sık fiziksel hastalık grubu endokrin patolojilerdir (n=32, %26.67). Endokrin hastalıkları, MSS hastalıkları (n=24, %20) izlemektedir. Kardiyak hastalık öyküsü n=5 (%4.17), romatizmal hastalık n=2(%1.67), cilt hastalığı ve enfeksiyöz hastalık ise 1'er hastada bulunmaktaydı.

Kadın hastaların adet dönemleri ile ruhsal hastalık ilişkisinin olup olmadığı konusunda 33(%27.5) hasta 'var' cevabını vermiştir. Premenstrüel sendrom tanısı sorgulanan hastalarda 18(%15) hasta PMS kriterlere uygun cevap vermiştir. Kadın hastalarda postpartum dönemde ruhsal hastalık görülen hasta sayısı ise 31'dir.

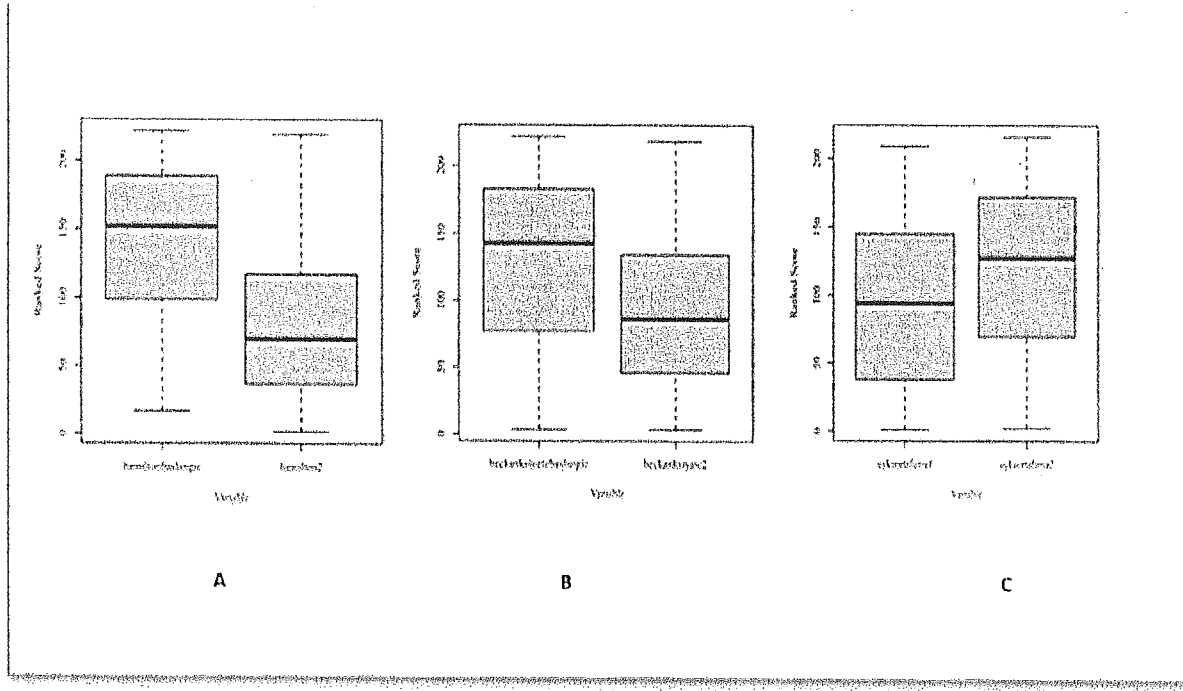
Tablo 5: Kadın hastalara yönelik sosyodemografik veriler

Değişken	Hasta sayısı(n)	%/min-max
Kadın hastalarda adet ile ruhsal hastalık ilişkisi		
Var	33	46
Yok	39	54
PMS		
Var	18	25
Yok	54	75
Kadın hastalarda adet dönemi öyküsü		
Düzensiz	10	
Düzenli	32	
Menapozda	30	
Kadın hastaların ilk adet görme yaş ortalaması	13.10	Min = 11.00, Max = 17.00

8.1.5. rTMU Tedavisinin Depresyon Ve Diğer Belirtiler Üzerine Etkileri

Çalışmada rTMS tedavisinin hastalığın ve ilişkili belirtilerin şiddetine olan etkisini anlamak için uygulanan Wilcoxon işaretli sıra testine göre;

1. Tedavi öncesi HDDÖ ortalama puanlarında (Mdn = 18.00) tedavi sonunda anlamlı bir düşme (Mdn = 9.00), , $V = 5598.00$, $z = -8.14$, $p < .001$,
2. Tedavi öncesi BAÖ ortalama puanlarında (Mdn = 22.00) tedavi sonunda anlamlı bir düşme (Mdn = 13.00), $V = 4353.00$, $z = -5.51$, $p < .001$,
3. Tedavi öncesi RCUÖ ortalama puanlarında (Mdn = 79.20) tedavi sonunda anlamlı bir artış (Mdn = 84.80), $V = 685.50$, $z = -6.78$, $p < .001$ gözlemlendi (şekil 6).



Şekil 6: A) Tedavi öncesi ve sonrası HDDÖ ortalama puanlarının karşılaştırılmalı sunumu, B) Tedavi öncesi ve sonrası BAÖ ortalama puanlarının karşılaştırılmalı sunumu, C) Tedavi öncesi ve sonrası RCUÖ ortalama puanlarının karşılaştırılmalı sunumu.

8.1.6. Remisyonla ilişkili Faktörler

Çalışmada tedavi sonunda **HDDÖ puanlarının 7 ve altında olması** remisyon ölçütü olarak belirlendi. Remisyonla ilişkili faktörlerin incelenmesine yönelik analizlerde çalışma grubunda yer alan hastalardan en az 20 seans rTMS (optimum tedavi dozu) tedavisi alan 111 hasta değerlendirmeye alındı. Sonuçta bu hastaların 46'sının (%41.4) remisyon ölçütlerini karşıladığı belirlendi. Sonrasında remisyonla giren ve girmeyen hastalar aşağıda belirtilen özellikler açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

8.2. Sosyodemografik özelliklerin remisyon ile ilişkisi

Remisyonla girmeyen sosyodemografik özelliklerin ilişkisinin araştırılması amacıyla çalışma grubunda remisyonla giren ve girmeyen hastalar sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre, remisyon durumu ile yaş, cinsiyet, medeni durumu, çalışma durumu, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer (kentsel ve kırsal bölge), sosyal

desteğin varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Öte yandan, remisyona girme oranının eğitim düzeyi yüksek olanlarda (lise+üniversite) düşük olanlara (okuma-yazma yok+ilkokul+ortaokul) olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.025$) (tablo 6).

Geçmişte kötüye kullanım travma öyküsü olup olmaması, kent merkezinde yada kent merkezi dışında yaşama, hastalığın toplam süresi ve indeks epizod süresi, hastalığın toplam epizod sayısı, hastanın sosyoekonomik durumu ve hastaya verilen sosyal desteğin olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 6: Sosyodemografik özelliklerin remisyon ile ilişkisi

	Remisyona Girenler (N=46) M±SS/Med/n(%)	Remisyona Girmeyenler (N=65) M±SS, n(%)	Test istatistiği (χ^2, t OR ya da z)	p
Yaş ^d	41.57±12.97	44.57±12.71	1.22	.227
Cinsiyet (kadın) ^a	27(59)	41(63)	0.22	.641
Medeni durum (evli) ^a	40(61.54)	22(47.83)	2.05	.152
Çalışma durumu(çalışıyor) ^a	14(30.43)	16(24.62)	0.46	.496
Eğitim durumu ^a			5.01	.025*
<i>Okuma-yazma yok+ilkokul+ortaokul</i>	11 (24)	29 (45)		
<i>Lise+üniversite</i>	35 (76)	36 (55)		
Sosyoekonomik durum ^a			1.12	.772
<i>0-2.500 arası</i>	13(28)	15(23)		
<i>2.501-5.000 arası</i>	21(46)	36(55)		
<i>5.001-7.500 arası</i>	7(15)	9(14)		
<i>7.500 ve üzeri</i>	5(11)	5(8)		
Yaşadığı yer(kent) ^c			0.48	.487
<i>Kentsel bölge</i>	39(84.78)	58 (89.23)		
<i>Kırsal bölge</i>	7 (15)	7 (11)		
Sosyal destek (var) ^a			0.12	.942
<i>yok</i>	5(11)	8(12)		
<i>var</i>	30(65)	43(66)		
<i>yetersiz</i>	11 (24)	14(22)		

a= Ki-kare testi, b=Mann Whitney-U testi, c=Fisher's exact test, d=Bağımsız örneklem t-testi

8.3. Klinik Özelliklerin Remisyona Girmeye İlişkisi

Çalışmada, remisyona birincil tanı (bipolar/unipolar depresyon) ve depresif epizodun özelliği (Tipik/ atipik+psikotik+katatonik) arasında bir ilişki saptanmadı. Remisyona girme öncesi klinik belirtilerin şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında, remisyona girmeyen hastaların tedavi öncesinde ölçülen HDDÖ puanlarının anlamlı düzeyde daha yüksek ($p<.001$); RCUÖ ortalama puanlarının ise anlamlı düzeyde daha düşük ($p=.006$) olduğu; ancak BAÖ ortalama puanları açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p=.124$). Yine indeks epizodun süresi ile remisyona girme arasında bir ilişki gözlemlenmedi.

Geçmiş hastalık öyküsü açısından değerlendirildiğinde, duygudurum epizodunun başlangıç yaşı, hastalığın başlangıcından bu zamana kadar geçen süre, ilk duygudurum epizodunun türü (depresyon+distimi/mani ve diğerleri), hastalığın toplam süresi ve toplam epizot sayısı remisyona girenler ve girmeyenler arasında bir farklılık göstermedi. Benzer şekilde geçmişte hastaneye yatış öyküsünün olması, ya da varsa bile yatış sayısı ve en uzun hastanede kalış süresi ile remisyona girme arasında bir ilişki saptanmadı. Remisyona girmeyenler arasında hastalığın başlangıcında olası bir tetikleyici yaşam olayının varlığının anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi ($p=.011$).

Kişide komorbid psikiyatrik hastalık bulunması, sigara ve/veya alkol-madde bağımlılığının olması remisyona ilişkili bulunmadı. Self-mutillasyon ve intihar girişimi öyküsü de remisyona anlamlı bir ilişki göstermedi. Tedavi öyküsü değerlendirildiğinde geçmiş TMU, EKT ve psikoterapi öyküsünün olmasıyla remisyona arasında bir ilişki bulunamadı. Öte yandan; hastaların hepsi rTMS öncesi ilaç tedavisi aldığı için remisyona ilişkisi değerlendirilemedi.

Tablo 7: Ölçek puanlarının remisyon ile ilişkisinin karşılaştırılması

	Remisyona Girenler (N=46) M±SS/Med/n(%)	Remisyona Girmeyenler (N=65) M±SS, n(%)	Test istatistiği (χ^2 , t OR ya da z)	p
Tanı ^c			2.00	.357
<i>bipolar depresyon</i>	3 (7)	8 (12)		
<i>unipolar depresyon</i>	43 (93)	57 (88)		
Depresif epizodun özelliği ^a			0.22	.641
<i>Tipik</i>	27 (59)	41 (63)		
<i>Diğer (atipik+psikotik+katatonik)</i>	19 (41)	24 (37)		
HDDÖ ^d	14.02±6.63	19.69±5.58	4.88	<.001**
BAÖ ^d	19.80±15.36	23.94±12.64	1.55	.124
RCUÖ ^b	78.71±13.13	69.35±17.88	-2.76	.006*
Komorbid psikiyatrik hastalık (var) ^a	23 (50)	24 (37)	1.89	.170
Sigara bağımlılığı (var) ^a	19 (41)	20 (31)	1.31	.252
Alkol ve madde kullanımı (var) ^c	3 (7)	4 (6)	1.06	1.000
Hastaneye yatış öyküsü(var) ^a	19 (41.30)	31 (47.69)	0.44	.505
Hastaneye yatış sayısı ^b	0.80±1.29	1.08±1.87	-0.84	.401
EKT öyküsü (var) ^c	2 (4.35)	7 (10.77)	0.38	.301
TMS öyküsü (var) ^c	1 (2.17)	5 (7.69)	0.27	.398
Psikoterapi öyküsü (var) ^c	4 (8.73)	6 (9.23)	0.94	1.000
Hastalık süresi (gün) ^b	55.73	56.38	-0.11	.916
Toplam epizod sayısı ^b	5.46±6.15	6.46±5.22	-1.66	.098

Hastaneye yatış öyküsü (var) ^a	19 (41)	31 (48)	0.44	.505
Hastaneye yatış sayısı ^b	57.99	53.18	-0.84	.401
En uzun hastanede yatış süresi (gün) ^d	13.00±17.02	17.05±21.76	1.05	.295
İndeks epizod süresi ^b	6.83±8.44	8.34±13.62	-0.26	.795
Duygudurum boz. Başlama yaşı ^b	25.52±11.08	29.45±12.46	-1.44	.149
İlk tanıdan bu yana geçen zaman ^d	14.11±9.34	13.85±8.89	-0.15	.881
İlk epizodun türü ^a			0.00	.987
<i>depresyon+distimi</i>	41(89)	58 (89)		
<i>mani ve diğerleri</i>	5(11)	7 (11)		
İlk epizod döneminde yaşam olayı (var)	28 (61)	52 (80)	6.39	.011*
İntihar girişimi öyküsü (var)	12(26)	18(28)	0.04	.851
Self-mutilasyon öyküsü (var) ^a	9 (20)	7 (11)	1.97	.161

a= Ki-kare testi, b=Mann-Whitney U testi, c=Fisher's exact test, d= Bağımsız örneklem t-testi

8.4. Soygeçmiş ve Özgeçmiş Özelliklerinin Remisyonla İlişkisi

Çalışmada rTMU tedavisi sonrasında remisyonla girmeyen birinci ve ikinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

Özgeçmiş özelliklerine bakıldığında ise, fiziksel hastalık öyküsü, çocukluk döneminde psikiyatrik hastalık öyküsü, normal ya da müdahaleli doğumla doğmuş olma, doğumda komplikasyon öyküsü, febril konvülsiyon öyküsü, kötüye kullanım/travma öyküsü ve remisyon arasında bir ilişki saptanmadı.

Akademik başarı ve sosyal ilişkinin yeterlilik düzeyi de remisyonla ilişkili bulunmadı.

Son olarak kadın hastalarda adet düzeni, menarş yaşı ve premenstrüel sendrom öyküsünün olması da remisyonla giren ve girmeyenler arasından anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8:Soygeçmiş ve Özgeçmiş Özelliklerinin Remisyonla İlişkisi

	Remisyonla Girenler (N=46) M±SS/Med/n(%)	Remisyonla Girmeyenler (N=65) M±SS, n(%)	Test istatistiği (χ^2, t OR ya da z)	P
1^o akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü (var)^a	22 (48)	27 (42)	0.43	.511
2^o akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü (var)^a	14(30)	17(26)	0.25	.620
Fiziksel hastalık öyküsü (var)^a	19 (41)	33(51)	0.97	.325
Çocukluk döneminde psikiyatrik hastalık öyküsü (var)^a	7 (15)	8 (12)	0.14	.706
Doğum öyküsü (normal)^c			0.58	.519
<i>Normal doğum</i>	43 (93)	58 (89)		
<i>Müdahaleli doğum</i>	3 (7)	7 (11)		
Doğumda komplikasyon (var)^c	3(7)	4 (6)	1.06	1.000
Febril konvülsiyon öyküsü (var)^c	1 (2)	5 (8)	0.27	.398
Kötüye kullanım/travma öyküsü (var)^a	16(34.78)	26(40.0)	0.31	.577
Sosyal ilişki^a			2.66	.448
<i>zayıf</i>	2 (4)	7 (11)		

<i>orta</i>	9 (20)	17 (26)		
<i>iyi</i>	14 (30)	18 (28)		
<i>çok iyi</i>	21 (46)	23 (35)		
Akademik başarı^a			2.77	.428
<i>zayıf</i>	3 (7)	10 (15)		
<i>orta</i>	12 (26)	17 (26)		
<i>iyi</i>	15 (33)	23 (35)		
<i>çok iyi</i>	15 (33)	15 (23)		
Adet-hastalık ilişkisi (var)	16 (59.3)	15 (36.6)	3.07	.080
Adet düzeni ile hastalık ilişkisi ^c				.420
<i>düzenli</i>	15(55.62)	17 (41,5)		
<i>düzensiz</i>	4 (14.8)	4 (9.8)		
<i>menapozda</i>	8(29.6)	20 (48.8)		
Menarş yaşı^b	13.30±0.95	12.93±1.56	-1.34	.180
Premenstrüel sendrom öyküsü (var)^a	10 (37.0)	8 (19.5)	2.38	.123

a= Ki-kare testi, b=Mann-Whitney U testi, c=Fisher's exact test, d=Bağımsız örneklem t-testi

8.5. Tedavi İle İlişkili Özelliklerin Remisyonla İlişkisi

Hastaların halen rTMU'ya ek olarak ek bir tedavi olması ve ayrıca kullanılan ilaç tedavisi rejimi (sadece antidepresan ilaç tedavisi/antidepresan+diğer psikotrop ilaç tedavisi) remisyonla ilişkili bulunmadı.

rTMU parametreleri; yani el tercihi, toplam seans sayısı, atım sayısı, seans süresi (10 dk'lık seans/20 dk'lık seans) remisyona anlamlı bir ilişki göstermedi.

Hastalardan biri hariç diğerlerinde uygulama bölgesi sol DLPC olduğu için remisyona ilişkisi değerlendirilmedi. (Tablo 9)

Tablo 9: rTMU tedavisi sonrasında remisyona giren ve girmeyenlerin tedavi özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Remisyona Girenler (N=46) M±SS/Med/n(%)	Remisyona Girmeyenler (N=65) M±SS, n(%)	Test istatistiği (χ^2 , t OR ya da z)	p
Halen ek tedavi alıyor mu? (evet) ^c	43 (93.48)	63 (96.92)	0.46	.647
İlaç rejimi ^a			0.94	.333
<i>Sadece Antidepresan ilaç tedavisi</i>	13 (20)	13 (28)		
<i>Antidepresan+diğer psikotrop ilaç tedavisi</i>	33 (72)	51 (78)		
El tercihi (sağ) ^c	44 (96)	63 (97)	0.70	1.000
rTMU Seans sayısı ^d	31.78±6.96	31.26±7.61	-0.25	.804
rTMU Atım sayısı ^b	2797.83±586.70	2873.85±449.40	-0.63	.531
rTMU seans süresi ^c			1.79	.521
<i>10 dk lık seans</i>	40 (87)	60 (92)		
<i>20 dk lık seans</i>	6 (13)	5 (8)		

a= Ki-kare testi, b=Mann-Whitney U testi, c=Fisher's exact test, d= Bağımsız örneklem t-testi

8.6. Remisyona İlişkili Öngörücü Faktörlerin İkili Regresyon Analizi İle İncelenmesi

rTMU tedavisi sonrasında depresif belirtilerin remisyona girmesini öngörücü faktörlerin araştırılması için ikili regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modelde remisyona girme ve girmeme ikili bağımlı değişken olarak alındı. Bağımsız değişkenler ise yukarıda yapılan karşılaştırmaların anlamlı farklılıklar gösterdiği değişkenler olan HDDÖ tedavi öncesi ortalama puanı, hastaların eğitim durumları ve depresyonun ortaya çıkmasında yaşam olayı varlığı idi. Ayrıca tedavi öncesi ve ikinci hafta HDDÖ puanları arasındaki fark hesaplanarak bir değişken olarak tanımlandı ve modele bir diğer bağımsız değişken olarak dahil edildi. Sonuç olarak; istatistiksel olarak anlamlı ($\chi^2(4) = 35.53, p < .001$) olduğu gözlenen modelde tedavinin başında HDDÖ puanının yüksekliği remisyona girmeye negatif öngörücü bir ilişki gösterirken ($p < .001$) tedavinin ikinci haftasında ikinci haftasında HDDÖ puanlarında bir düşüş olması, yani depresif belirtilerin şiddetinin azalması remisyona girmeye pozitif öngörücü ilişki gösterdi ($p = .009$).

Tablo 10: İkili Lojistik Regresyon Modelinde Remisyona İlişkili Öngörücü Faktörler

Değişken	Beta	SH	χ^2	p	OR	95% Güven aralığı
Sabit	2.33	0.85	7.59	.006	-	-
HDDÖ ikinci hafta fark	0.12	0.05	6.88	.009	1.13	[1.03, 1.24]
HDDÖ tedavi öncesi	-0.23	0.05	18.72	< .001	0.80	[0.72, 0.88]
Hastalığın ilk ortaya çıkışında yaşam olayı (yok)	0.54	0.52	1.06	.304	1.71	[0.62, 4.74]
Eğitim düzeyi (yüksek)	0.85	0.51	2.82	.093	2.34	[0.87, 6.32]

OR=Odds Ratio, SH= Standart Hata, $\chi^2(4) = 35.53, p < .001$, McFadden $R^2 = 0.24$.

9. TARTIŞMA

Bu çalışmada rTMU tedavisinin depresif bozukluk tanılı hastalarda tedavi sonrası remisyonu öngörebilecek çeşitli faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Veriler TMU polikliniğine başvuran hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek elde edilmiş olup sosyodemografik verilerin yanısıra klinik izlem ölçek sonuçlarını ve tıbbi öykü bilgilerini içermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 42.80 (SS=12.80); yaş aralığı 18-73'tür. Çalışmamızda kadın hastaların çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir (n=72,% 60). Son 10 yılda yapılmış birçok çalışmada cinsiyet, yaş, başlangıç yaşı, medeni durum, çalışma durumu ve ailede depresyon öyküsü gibi demografik verilerle TMU tedavisi arasında ilişki saptanmamıştır.(175),(176),(177). Öte yandan; TMU tedavisi uygulanan hastaların verilerini biraraya getiren önceki çalışmalara bakıldığında bu çalışmadaki örneklemin yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler taşıdığı görülmektedir. Fitzgerald ve arkadaşlarının yaptığı en geniş örneklemlili prediktif faktörlerin araştırıldığı çalışmada alınan hasta sayısı 1.132 iken, hastaların 711'i kadın (%62.8) 419'u erkek (%37.1) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş ortalaması ise 46.20(SS=13.6) olarak bulunmuştur (178). 2007 yılında yapılan bir başka çalışmada ise çalışmaya alınan 70 hastanın %37.1'inin kadın hasta olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmadaki yaş ortalaması ise 49.50 (SS=12.54) olarak bulunmuştur. (179).

Hastaların eğitim düzeylerine bakıldığında; çalışma grubunun %65'ini üniversite ve lise eğitimi hastalar oluşturmaktadır. Bir başka deyişle, hastaların üçte ikisinin eğitim düzeyi yüksek hasta grubundan oluştuğu söylenebilir. rTMU tedavisinde prediktif faktörlerin belirlenmesiye ilgili yapılan çalışmalarda literature taraması yapılmış ancak eğitim düzeyleri ile ilgili herhangi bir sonuca rastlanmamıştır (135, 178-181).

Hastalar sosyoekonomik durumlarına göre sınıflandırıldığında gelir düzeyi alt-orta seviye olan hastalar toplam hasta grubunun %77'sini oluşturmaktadır. Gelir düzeyi yüksek olan hasta grubu ise sadece %8.33'lük bölümünü oluşturmaktadır. Alt-orta gelir düzeyindeki hastalara ait bu yüksek oran TMU tedavisi alma endikasyonu olan depresyon tanısı ile ilişkili olabilir. Zira düşük sosyoekonomik düzey MDB ile ilişkisi gösterilmiş bir risk faktörüdür (2, 24, 25).

Çalışmaya alınan hastaların 106'sının (%88) kent merkezinde yaşadığı, diğer hastaların da kent merkezi dışında ikamet ettiği sonucu çıkmıştır. TMU tedavisi bilindiği üzere uzun soluklu ve devamlılığı esas alan bir tedavi modeli olması nedeniyle kent merkezine uzak ikamet eden hasta adayları için TMU tedavisine ulaşım daha zor olacağından kent merkezinde yaşayan hasta oranı bu denli yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarıyla ilgili özelliklere bakıldığında unipolar depresyon tanılı hasta sayısı $n=108$ (%90)'dır. Diğer hastalar bipolar depresyon tanısıyla rTMU tedavisi almışlardır. Çalışmalar TMU tedavisinin bipolar depresyonun tedavisinde diğer tedavi modaliteleri kadar etkin olabileceğini göstermektedir(182). Bizim çalışmamızda ise bipolar depresyon tanısı olan hastaların sayıca az olması kliniğimizde TMU tedavi endikasyonu koyarken daha çok unipolar hastaları göz önünde bulundurmanızın bir sonucu olabilir.

Hastaların indeks epizod süreleri ortalama 7.64 (SS=11.30) ay; hastalık süresi ortalama 11.5 (SS=9.11) yıl; toplam atak sayısı ortalaması ise ortalama 6.1 (SS= 5.62) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre hastalar yaklaşık 7 ay gibi uzun süren bir depresif epizod döneminin sonunda TMU tedavisi almışlar ya da tedaviye yönlendirilmişlerdi. Çalışmamızda hastaların neredeyse tamamının en az bir tane ilaç tedavisi aldığı, hastaların kullandığı ilaçlardan en az birinin antidepresan tedavi olduğu dikkate alındığında çalışma grubunu oluşturan hastaların dirençli depresyon tanımını karşıladıklarını söyleyebiliriz. Öte yandan; 11 yıllık ortalama hastalık süresi ve ortalama 6 atak sayısı, tedaviye direncin yanısıra bu hastalarda sık nükse ve kronik bir hastalık sürecine işaret etmektedir. Çalışmalar hem indeks epizod süresinin hem de toplam hastalık süresinin yanıtla ilişkisinin olduğunu göstermektedir. Şöyle ki; hastada uzun depresif dönem varsa, hastalık süresi daha uzunsa tedavi sonuçları daha kötü olmaktadır. Fitzgerald ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları çalışmada hastalık süresinin yanıtla ilişkisinin olduğunu, genellikle tedaviye daha az direnç gösteren hastaların yanıt olasılığının daha yüksek olduğunu belirleyen önceki araştırmalarla benzer sonuç bulmuşlardır (178). Brakemeier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastanın indeks epizod süresinin 5 ayın altında olması halinde TMU tedavisine daha iyi yanıt verdiği sonucunu elde etmişlerdir (179).

İntihar girişimi öyküsü hastaların % 27.5'sinde 'var' olarak kaydedilmiştir. Hastaların neredeyse üçte bire yakını hayatlarında en az bir kere çeşitli şekillerde intihar girişiminde bulunmuştur. Depresif bozukluk tanısı alan hastalarda intihar geçmişine bakıldığında bu oran daha düşüktür (24). Bu sonuç birden farklı şekilde yorumlanabilir. Örneğin hastalarda bu derece yüksek intihar oranı olması, bu tedaviyi alan hastaların daha fazla dürtüselliği olduğu anlamına gelebilir. Bir diğer yandan; hastaların depresyon düzeylerinin şiddetli olduğu bu nedenle de intihar risklerinin daha fazla olduğu öngörülebilir.

Hastaların % 64.17'si ilk geçirdikleri atağı 'psikotik olmayan şiddetli atak' olarak tariflemişlerdir. Bu bulgu tedaviye dirençli depresyonu olan hastaların TMU tedavisine yönlendirildiğini açıklamaktadır. Hastaların % 71.67'si ilk ataklarını 'depresyon' olarak belirtmişlerdir. İlk ataklarında manik semptomları olan hasta grubu ise toplamda hastaların % 16.67'sine karşılık gelmektedir. TMU etkinliğini belirten çoğu çalışmada ise sadece birkaç çalışmada örnekleme bipolar hastalar dahil edilmiş; çalışmalarda da alınan bipolar hastalar ayrıca analiz edilmemişlerdir (183),(184).

Çalışma grubumuzda hastaların % 74.17 'sinde travmatik yaşantı deneyimleme öyküsü bulunmaktadır. Travmatik yaşam olaylarından ise en sık marital problemler ve çocuğunda hastalık/ölüm öyküsü bulunması olarak sıralanmıştır. Bu başlıkları ise maddi sıkıntılar ve adli süreçler izlemektedir. Bu bulgu depresyonla travmatik yaşantı arasındaki güçlü ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışmayı destekler niteliktedir (185, 186).

Çalışmada TMU tedavisinden önce en sık kullanılan tedavi yönteminin farmakolojik tedaviler olduğu gözlemlenmiştir. TMU tedavisine başvuran hastaların hepsi en az bir tane ilaç tedavisi almakta; en sık ise antidepresan ilaçlar kullanılmaktaydı. Antidepresanlar içinde serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI) grubu ilaçlar en sık kullanılan antidepresan ilaç grubunu oluşturmuştu. SNRI grubunu seçici seratonin gerilim inhibitörleri (SSRI) takip etmekteydi. Hastaların yaklaşık dörtte üçü antidepresan ilaç tedavisinin yanında başka bir psikotrop ilaç kullanmaktaydı. Kullanım sıklığına göre antidepresanları antipsikotik grup ilaçlar ve benzodiazepinler izlemektedir. Somatik şağıaltımlara gelince daha önce EKT tedavisi alan hasta sayısı 10'du. Kombine ilaç tedavisi ve EKT tedavisi öyküsünün görece yüksek olması çalışma grubumuzun yüksek tedavi direnci özelliğini ortaya koymaktadır.

Hastaların %86'sı uygulanan TMU protokolünü tamamlamıştır. TMU tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısında (%51.67) hayatlarında en az bir kere hastane yatışı olduğu, depresif yakınmaları nedeniyle bir ruh sağlığı kliniğinde yatarak tedavi aldıkları gözlenmiştir. Hastaların ortalama hastanede kalma süreleri ortalama 15.22 gün olarak hesaplanmıştır. Holtzeihmer ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları araştırmada depresif dönem ne kadar kısaysa, tedaviye yanıtın o kadar iyi olduğunu ve toplam hastalık süresinin en fazla 4 yıl kadar hastalarda remisyona girme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir(187). Tedavi sonuçları uzun depresif dönem varsa (188), hastalık süresi daha uzunsa(178) daha kötü sonuçlandığını belirtmişlerdir. Carpenter ve arkadaşları ise semptomların şiddeti daha düşük olan hastalarda daha iyi yanıt alındığını belirtmişlerdir(189). Aslında bu sonuçlar da yukarıda belirtildiği gibi hastanın yaşının ileri olması ile ilişkilendirilebilir. Hastalık süresinin uzun olması, çok sayıda depresif atak öyküsü olması, hastanın yaşının ileri olduğu sonucunu verebilir. İleri yaşta olan hastaların tedaviye dirençli olmasını, hastalık sürelerinin uzun, epizod sayılarının fazla olması sonucuna dayandırabiliriz (155),(179, 190).

Çalışmamızda hastaların HDDÖ, BAÖ ortalama puanlarında tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşme; RCUÖ puanlarındaysa tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Bu bulgular bize TMU tedavisiyle depresyonun şiddetinin azaldığını ve anksiyete ve uyku gibi depresyonla ilişkili belirti alanlarında da belirgin düzelme olduğunu göstermektedir. TMU tedavisinin depresyonda etkinliğine dair yapılan araştırmaların sonuçları ve klinik deneyimler ile paralel niteliktedir. Bu sonuçlar rTMU tedavisinin FDA tarafından depresyon tedavisinde onaylanan bir tedavi olmasını sağlamıştır (191, 192). Ancak bu çalışmalarda genellikle HDDÖ ile değerlendirme yapılmıştır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda hastaların anksiyete düzeyleri değerlendirilmemiş sadece komorbid tanı olup olmadığına bakılmıştır. Uyku kalitesi için de ayrı bir ölçek kullanılmamış olup HDDÖ alt grup puanlamaları kullanılmıştır (Şekil 6). Bizim çalışmamızda RCUÖ ile ayrıca değerlendirilen uyku kalitesinin TMU tedavisinin başından sonuna doğru düzeldiği gözlenmiştir. Bu sonuç daha önce yapılan bir çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Daha önce Padberg ve arkadaşları uyku parametrelerinin yanıt üzerindeki etkisini araştırmışlar, kısmi uyku yoksunluğuna verilen yanıtın rTMU tedavisinin klinik sonucunu tahmin etmekte

kullanılabileceği sonucunu almışlardır (193). Uykudaki bu düzelmenin eş zamanlı depresyonun iyileşmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda uykusuzluk veya uyku bozuklukları yakınmaları olan hastaların rTMU'ye daha iyi yanıt verdiğini gösterilmiştir. Brakemeier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uyku bozuklukları ve uykusuzluğu olan klinik yanıtı ilk kez rTMU tedavisi ile ilişkilendirilmiştir(179). Bu çalışmaların literatüre bir başka katkısı, düşünce ve konuşmada yavaşlama ve konsantrasyon güçlüğü ile birlikte seyreden psikomotor aktivitedeki azalmanın rTMU'ye daha iyi yanıtla bağlantılı bulunmasıdır. Bu faktörler çeşitli çalışmalarda EKT'ye yanıt oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız TMU tedavisinde anksiyete ve uyku gibi belirti alanlarını ayrıntılı olarak değerlendirmesi açısından özgün bir nitelik taşımaktadır.

Remisyonla ilişkili faktörlere baktığımızda en az 20 seans TMU tedavisi alan hastaların %41.4'ünün depresyonda remisyon kriterlerini karşıladığını söyleyebiliriz. Bu oran daha önceki TMU tedavisi alan depresyon hastalarının tedaviye yanıtı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Nitekim Fitzgerald ve arkadaşları TMU tedavisi alan hastaların %40'ında remisyon gözlemlendiğini bildirmektedir(178).

'Remisyon durumu ile karşılaştırma'

Çalışmamızda sosyodemografik verilerle remisyon arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş, cinsiyet, çalışma durumu, sosyal güvence, beraber yaşadığı kişilerin olup olmadığı, kent merkezi ya da kent dışında yaşıyor olma ile rTMU sonunda remisyon girme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Oysa bazı çalışmalar elde ettiğimiz sonucun tam tersi sonuçlar elde etmişlerdir. Örneğin Aguirre ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde farklı çalışmalarda 65 yaş üstü hastalarda rTMU tedavisine yanıtın daha kötü olduğunu ve yaşlı bireylerin nüksetme olasılığının daha yüksek olduğunu kaydetmiştir. Bu metaanalize göre çalışmaların sadece az bir kısmında, tedavinin yaşla ilişkisini bulamamıştır (194). Huang ve arkadaşları ise yaş ile korelasyonu sadece kadınlar arasında gözlemişlerdir. Bu yazarlar, menopoza öncesi kadınların rTMU tedavisine daha iyi yanıt oranları sunduğunu bildirmişlerdir(195). Yaşın klinik rTMU tedavisine yanıt için negative prediktif faktor

olduğunu gösteren birkaç çalışmadan biri de Carpenter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. 56 depresyon tanılı hastanın alındığı çalışmada da 65 yaş üstü hasta sayısı 22 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da depresif yaşlı hastaların, TMU tedavisine zayıf bir yanıt gösterdiği sonucu çıkmıştır. Yaşlı hastalardaki beyin yapısındaki değişimlerin bu sonuca neden olabileceği belirtilmiştir (189). Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, yaşın tedavi yanıtının uzun vadeli dayanıklılığı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve yaşlı bireylerin nüksetme olasılığının daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir (196).

Çalışmamızda sosyodemografik veriler içinde sadece 'yüksek eğitim düzeyi' olan hasta grubunda remisyon oranının yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu sonucu destekleyen bir bulguya rastlanmamıştır (178, 180, 181, 188). Çalışmamızda örneklem grubunun küçük olması nedeniyle bu bulgunun dikkatle değerlendirilmesi ve daha geniş örneklemli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Geçmişte kötüye kullanım, travma öyküsü olup olmaması, kent merkezinde yada kent merkezi dışında yaşama, hastalığın toplam süresi ve indeks epizod süresi, hastalığın toplam epizod sayısı, hastanın sosyoekonomik durumu ve hastaya verilen sosyal desteğin olup olmaması ile remisyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şimdiye kadar yapılan ve TMU tedavisinde prediktif faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda sosyodemografik veri incelemesinin bizim çalışmamıza benzer detaylı şekilde araştırıldığına rastlanmamıştır (159, 197-199). Bu özelliği ile ilki temsil etmektedir.

Klinik özellikler olarak remisyonunda olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında göze çarpan ilk istatistiksel sonuç HDDÖ puanlarının rTMU tedavisi ile remisyon giren hastalarda anlamlı derecede daha düşük olduğu şeklindedir. Elde ettiğimiz bu sonuç şu ana kadar rTMU uygulamasında öngörülebilecek faktörlerle ilişkili yapılan çalışmalara paralellik göstermektedir. Nitekim; 2009 yılında Cohen ve arkadaşları (196) sonrasında 2014'te Pallanti ve arkadaşları (200) çalışmalarında düşük başlangıç HDDÖ puanının rTMU yoluyla remisyon için öngörücü faktör olduğunu göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda HDDÖ puanlamasında alt grupların hesaplaması ayrı olarak yapılmış, değerlendirme bu sonuçlara göre yapılmıştır. Örneğin Brakemeier'in yaptığı çalışmada HDDÖ puanları 5 alt gruba ayrılmış, bu grupta

HDDÖ alt grup 1 (depresif duygudurum) ve HDDÖ alt grup 2 (suçluluk duygusu) ögelerinin negatif ve retardasyonun pozitif yordayıcı olduğu sonucuna ulaşmıştır(188). Bu çalışmanın bir başka ilginç bulgusu, yanıt vermeyenlerle karşılaştırıldığında, yanıt verenlerin, başlangıçta önemli ölçüde daha yüksek düzeyde psikomotor retardasyon düzeyi ve önemli ölçüde daha düşük bir ajitasyon düzeyi göstermesidir. HDDÖ gibi RCUÖ ölçeğinde de remisyona giren hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek, yani uyku bozukluğu şiddeti daha düşük olarak gözlemlendi. Özellikle tedavi öncesi depresyon şiddetinin düşük olması daha önceki çalışmalarda da tedavi yanıtı açısından pozitif bir öngörücü olarak bildirilmiştir. Örneğin; Beuzon ve arkadaşları, depresif epizodun düşük şiddet seviyesinde olmasını remisyona ile pozitif prediktif değer olarak belirlemişlerdir(198). Öte yandan; çalışmamızda BAÖ puanlarında tedavi başlangıcına göre bir azalma olmasına rağmen remisyonda olup olmama ile ilişkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı. Hastaların tedavi başlangıcına göre anksiyete düzeyleri geriliyordu ancak remisyona ile istatistiksel olarak bir bağlantısı yoktu. Fitzgerald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada komorbiditesi olmayan hastalarda yanıt oranları (%54.1), komorbid anksiyetesi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştu. Yani komorbid anksiyete bozukluğu negatif bir yordayıcı faktör olarak tespit edilmişti(178). Miljević ve arkadaşlarının 2019 yılında 18 çalışmayı inceledikleri derlemede hastada komorbid anksiyete varlığının hızlı yanıt ve rezidüel semptomatolojinin rTMU tedavisini takiben depresif semptomların nüksü için öngörücü potansiyele sahip olabileceğine dair sonuçlar çıkmış ancak bu sonuçların çok güvenilir olmayacağı yönünde uyarıları olmuştur (180).

Çalışmamızda hastalık süresi, indeks epizod süresi, ilk başlangıç yaşı, epizodun türü, epizod sayısı, hastaneye yatma öyküsü, geçmiş tedavi öyküsü ve mevcut ek ilaç tedavisinin niteliği (sadece antidepresan ya da antidepresanla birlikte diğer psikotrop ilaçlar) gibi hastalıkla ilişkili özellikler ve TMU tedavisine remisyona yanıt arasında bir ilişki gözlemlenmedi. Çalışmamızdan farklı olarak Holtzheimer ve arkadaşları, daha kısa depresif epizod süresi ve daha düşük ilaç direnci düzeyi olan hastaların rTMU 'ye daha büyük bir yanıt gösterdiğini bulmuşlardır(187). Benzer şekilde Brakemeier ve arkadaşları da epizod süresinin ve ilaç direncinin genellikle antidepresan ilaç tedavisine verilen zayıf yanıtı öngördüğünü göstermişlerdir(179). Dumas ve arkadaşları 2012'de rTMU tedavisi için depresyonun şiddeti

ile ilişkili ve anlamlı bulunan faktörleri; eşlik eden psikotik bozuklukların olmaması, bir psikiyatri kliniğinde yatış öyküsünün olmaması, önceki rTMU tedavisine olumlu yanıt, tek antidepresan tedavi alıyor olması, benzodiazepinler veya anti-epileptikler ile TMU tedavisini eşzamanlı almıyor olması şeklinde sıralamışlardı (159).

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri remisyon durumu ile karşılaştırıldığında geçmiş yaşam öyküsünde hastalığın başlangıcında tetikleyici yaşam olayının varlığı remisyon girmeyen hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuç hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ile remisyon durumlarını karşılaştırdığımızda anlamlı çıkan tek sonuç oldu. Bir diğer deyişle geçmişte travmatik yaşantı deneyimlemiş olan hastalar TMU tedavisine daha dirençliydi. Bu durumu farklı önermelerle açıklayabiliriz. Örneğin; travmatik yaşam olayları bireylerde beynin nörobiyolojisini değiştirmekte ve kişileri depresif süreçlere neden olmakta hatta uygulanan tedavilere de direnç geliştirmektedir (201, 202). Travmatik yaşantılar ruhsal anlamda kişinin iyileşmesinin önünde engel oluşturmaktadır (24).

Kadın hastalar rTMU tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde ayrı bir başlık altında değerlendirilmiştir. Bunun nedeni kadın hastaların peripartum dönemde depresyona yatkınlıklarının arttığına bilinmesi, diğer bir nedense menapoz nedeniyle çoğunlukla ikinci bir depresyon piki yaşamaları ve bu durumun hormonlarla ilişkilendirilmesidir. Literatürde bununla ilgili az sayıda çalışma göze çarpar. Huang ve ark. TMU tedavisine menapoz öncesi kadınlarda daha yüksek yanıt oranları gözlemlemişlerdir (195) ve bunda luteal hormonların (LH) ve foliküler uyarıcı hormonların (FSH) plazma konsantrasyonlarındaki düşüşlerin etkili olduğunu önermişlerdir. Ayrıca yüksek östrojen progesteron oranının rTMU'ye verilen terapötik yanıtla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı doğrultuda, 2004 yılında Inghilleri ve arkadaşları östrojen seviyelerindeki değişikliklerin kortikal uyarılabilirlik üzerindeki etkisini göstermişlerdir. Düşük östrojen seviyelerinin kortikal uyarılmayı azalttığını; daha yüksek östrojen seviyelerinde ise tam tersinin geçerli olduğunu, yani östrojen/progesteron oranındaki bir artışın, kadınlar arasında rTMU'ye yanıt için öngörücü bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (203). Bizim çalışmamızda ise yukarıda yapılan çalışmaların aksine menapoz

öncesi ve sonrası dönemde TMU tedavisine yanıtta kadın hastalar arasında remisyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tedavi ile ilişkili özelliklere bakıldığında yaptığımız çalışmada remisyonla herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Hastaların el tercihi, toplam aldıkları seans, atım sayısı, seans süresi ile remisyonun ilişkisi saptanmamıştır. Ancak birçok çalışma sol-sağ DLPFK ya uygulanan TMU tedavisini karşılaştırmaya çalışmıştır (157, 204, 205). Prasser ve arkadaşları 56 hasta üzerine sağ ve sol DLPFK üzerinde TMU uygulaması yapmışlar ancak antidepresan etkinlik açısından anlamlı bir fark elde edememişlerdir(206). Simos ve arkadaşları afektif bozukluklarda TMU tedavisinde yüksek frekanslı tekrarlayan sol DLPFK stimülasyonunun 2 haftalık günlük tedavisinden sonra orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir antidepresan etki ettiği sonucunu elde etmişlerdir(207). Ancak bizim çalışmamızda TMU polikliniğine başvuran hastaların biri hariç hepsinde uygulama sol DLPFK' ya yapıldığı için çalışmada TMU uygulanan bölgenin remisyonla ilişkisi değerlendirilememiştir. Beuzon ve arkadaşları %100'ün üzerinde motor eşik yoğunluğu, seans başına 1000'den fazla uyarı, 10 seanstan fazla süren TMU tedavisinin remisyonla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardı (198). Bizim çalışmamızda remisyon açısından değerlendirmeye alınan hastaların tamamı 20 seans TMU tedavisini zaten tamamlamış oldukları ve bu durum TMU tedavi dozu (atım ve seans sayısı) olarak yukarıda belirtilen değerin çok üstündedir. Remisyonla ilişkisi açısından anlamlı bir sonuca ulaşamamız olmamız bu durumla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda en dikkate değer sonuç remisyonla girmeyi yordayıcı faktörlerin araştırıldığı regresyon analizinde tedavi öncesi HDDÖ puanı ve tedavinin ikinci haftasında HDDÖ puanlarında düzelme miktarının remisyonla girmeye ilişkili bulunmasıydı. Şöyle ki; tedavi öncesi HDDÖ puanında bir birimlik yükselme remisyonla girmeme olasılığı %20 oranında yükseltirken, ikinci haftada HDDÖ puanındaki bir birimlik düzelme remisyonla girme olasılığını %13 oranında azaltıyordu (tablo 10). Tedavi öncesi depresyon şiddetinin yüksek olmasının TMU tedavisinin etkinliği açısından negative öngörücülerden olduğunu bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Nitekim bu çalışmalardan yukarıda söz edilmiştir. (188, 196, 200). Kişiselleştirilmiş tıp açısından bakıldığında bu bulgunun oldukça değerli bir klinik öngörü sağlayacağı kanaatindeyiz(164, 165). Zira; nedeni ne olursa olsun yüksek depresyon

düzeyi olan hastaların TMU tedavisiyle remisyona girme olasılığının düşük olması özellikle bu hasta grubunda TMU tedavisinin öncelikli tedavi olmaması gerektiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde TMU tedavisiyle ikinci haftada iyileşme düzeyinin başlamadan önce dikkate alınması gereken önemli bir öngörücü bir faktör olarak öne çıktığını görmekteyiz. Benzer şekilde George ve arkadaşları da genellikle tedaviye daha az dirençli hastaların tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu belirlediği sonucunu çalışmalarında göstermişlerdir. Brakemeier ve Lisanby da çalışmalarında bu bulguyu desteklemişlerdir(188, 190, 208). Depresyon düzeyinde iki hafta gibi erken bir dönemde ortaya çıkan değişiklik tedaviye devam konusunda karar almayı kolaylaştıracaktır. Tedavi edilmeyen depresyon süresinin uzaması başta işlevsellik olmak üzere hastalıkla ilişkili pek çok alanda kaybın fazla olmasına yol açabilir. İkinci haftada depresyon düzeyinde yeterli bir iyileşme olmaması depresyon tanılı bir hasta için erken dönemde başka tedavi seçeneklerini değerlendirilmesini akla getirecek ve etkin tedavi açısından zaman kazanılmasını sağlayacaktır. Burada önemli bir soru remisyon açısından ikinci haftada gözlenen iyileşmenin ne oranda olması gerektiği, bir başka deyişle en az ne kadarlık bir düzelmenin remisyonu öngörebileceğidir. Ancak bu sorunun yanıtı daha geniş örneklemli bir çalışmanın konusu olacaktır.

TMU dışında diğer psikiyatrik tedavi yöntemlerine yanıtı öngörücü etkenler ile ilgili yapılan çalışmalar birçok etkeni tedavi yanıtı açısından değerlendirmiştir. EKT tedavisine yanıt verenler ve vermeyenler arasında yaş, cinsiyet, indeks epizod süresi, önceki depresif atak sayısı, depresyonun melankoli tipi olup olmadığı, depresyona psikotik özelliklerin eşlik edip etmediği, EKT'den hemen önceki toplam açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (209). Bizim çalışmamızda da HDDÖ puanı dışında yukarıda belirtilen tüm değişkenler remisyon ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Dombrovski ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir başka çalışmada majör depresyonu olan hastalarda, akut EKT sonrası düşük remisyon oranları, ilaç direnci ve kronisite ile ilişkilendirilmiş ancak yaş veya fiziksel hastalık yükü ile ilişkili bulunmamıştır (210). Aynı yıl yapılan bir çalışmada ise diğer çalışmaların aksine indeks epizod süresi EKT'nin etkinliğini önemli ölçüde öngördüğü bulunan tek değişkendir (211). Bazı çalışmalarda da EKT ile tedavi edilen ilaca dirençli depresif hastalarda majör depresif bozukluk, o anki epizodun kısa süreli olması, psikotik

semptomların yokluğu, içgörünün korunması ve yeterli kişisel bakım ve tam remisyon ile ilişkili bulunmuştur (212).

Farmakoterapi alan hastalarda tedavi yanıtını öngörücü çalışmalar genellikle antidepresan ilaçların ayrı ayrı değerlendirilmeleriyle yapılmış klinik çalışmalardan oluşmuştur. İlaçların tedavide öngörücü olduğu durumlarla ilgili en güncel klinik çalışmada, mevcut epizod süresinin kısa oluşu, daha yüksek işlevsellik ve iyi sosyal desteğe sahip hastalarda akut tedavi fazı sırasında daha yüksek remisyon oranı bildirilmiştir (213). İdame tedavi fazı sırasında ise remisyon, daha önce daha az depresif atak öyküsü ve daha düşük bir başlangıç Hamilton skoru olan hastalarda daha olası olarak gözlenmiştir. 2017 yılında Bireysel ve Kombine Tedaviler (PREdict) Çalışması'nda depresyonda kullanılan iki ilaç olan essitalopram ve duloksetin etkinlik açısından karşılaştırılmış, çalışmada HDDÖ skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (214). 2009 yılında 6562 hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasında majör depresif bozukluğu olan hastalarda Hamilton skorlarıyla ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamış olmakla birlikte, antidepresan ilaçlara erken yanıtın sonraki tedavi sonuçlarını yüksek oranda öngörebileceğini göstermiştir (215). Bu son bulgu bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz ikinci haftada HDDÖ puanlarının azalmasının remisyonla ilişkili olmasıyla paralellik göstermektedir. Çalışmada rTMU tedavisi sırasında hastaların ilaç kullanımlarının devam ediyor olması nedeniyle ilaç kullanmayan hastalarla karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Yüksek oranda hastanın birden fazla ilaçla tedavi alıyor olması, hasta grubumuzun farmakolojik tedaviye dirençli vakalardan oluştuğunu göstermektedir. İlaç tedavileri alan hastaların tedavilerinde rTMU tedavi süreci boyunca değişiklik yapılmamış; ilaç değişkeni bağımsız faktör olarak değerlendirilmiştir.

10. SONUÇ

TMU tedavisi almış olan depresyon hastalarında remisyona girmeyi öngörücü faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada tedavi öncesinde depresyon şiddetinin remisyona açısından öngörücü nitelikte olduğu ve depresyonun şiddetli olmasının remisyona girme olasılığını azalttığı gözlemlenmiştir. Öngörücü niteliği olan bir diğer özellik de tedavinin ikinci haftasında depresyon şiddetinde ortaya çıkan değişikliklerdir. Bu dönemde düzelmenin olması remisyona açısından pozitif bir yordayıcı olarak belirlenmiştir. Bu iki öngörücü etken klinik uygulamada hasta için kişiselleştirilmiş tedavi planının yapılmasında yardımcı olabilir. Şöyle ki; klişisyen TMU tedavi endikasyonu koyarken hangi hastanın remisyona açısından avantajlı olduğunu kestirebilir. İkinci olarak da tedavi başladıktan sonra erken dönemde verdiği klinik yanıtı bakarak tedaviye devam etme ya da başka tedavi seçeneklerine geçme kararını vermesi daha kolay olabilir. Ki bu da hasta açısından etkin tedavinin yapılması için önemli bir zaman kaybından kaçınılması anlamına gelebilir.

Çalışmanın retrospektif olması, sınırlı sayıda hasta ile yapılması, tedavi modalitelerinin aynı olması, diğer tedavi yöntemlerinin etkilerinden arındıramamış olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sıralanabilir. Tüm bu sonuçların doğruluğunu teyit edebilmemiz için daha geniş örneklemli ve uzunlamasına izlem yapılan karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. TMU tedavisi son 20 yılda hızlı ilerleme göstermiş özellikle ruh sağlığı alanında birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar TMU tedavisi ile ilgili literature katkı sağlayacak, sonraki çalışmalar için de yol gösterici olacaktır.

ÖZET

Amaç: Depresif bozukluk (MDB) yaygınlığı her geçen yıl giderek artan; kişide hemen her alanda yüksek düzeyde işlevsellik kaybına yol açan bir ruhsal hastalıktır. Tedaviye dirençli depresyon tedavisinde öne çıkan seçeneklerden bir tanesi nöromodülatör bir yöntem olan Repetitif Transkraniyal Manyetik Uyarımdır (rTMU). Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı ise son yıllarda psikiyatri alanında önem kazanmaya başlamıştır. Bu bağlamda çeşitli tedavi yöntemleriyle ulaşılan etkinlik düzeylerinin her bir psikiyatrik hastalık ve hasta için klinik ve biyolojik öngörücülerini belirlemek her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda depresyonun rTMU ile tedavisinde remisyon açısından farklı demografik ve klinik özelliklerin ne düzeyde öngörücü nitelikte olduğu retrospektif bir yaklaşımla incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Transkraniyal Magnetik Uyarım(TMU) Polikliniği'ne 01 Şubat 2019- 01 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı ile rTMU tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya alınmıştır (N=120). Bu hastalar, yeterli süre ve dozda uygulanmasına rağmen en az bir antidepresan ilaç tedavisine yeterli yanıt alınmadığı için TMU tedavisine yönlendirilmiştir. Çalışmada en az 20 seans rTMU tedavisini tamamlanmış olan hastalara ait tıbbi kayıtlardan elde edilen klinik ve demografik özelliklerin remisyonla girmeye ile ilişkisi araştırılmıştır. Bunun için hastalar remisyonla girenler ve girmeyenler olarak iki gruba ayrılarak sözü edilen özellikler açısından karşılaştırıldıktan sonra oluşturulan regresyon analiz modeliyle remisyon açısından hangi özelliklerin en yüksek yordayıcılığa sahip olduğu analiz edilmiştir.

Sonuçlar: TMU tedavisi almış olan depresyon hastalarında remisyonla girmeyi öngörücü faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada tedavi öncesinde depresyonun şiddetli olmasının remisyonla girmeye olasılığını azalttığı, tedavinin ikinci haftasında depresyon şiddetinde gözlenen azalmanın remisyonla girmeye olasılığını arttırdığı gözlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: Bu bulgular kişiselleştirilmiş psikiyatride kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları açısından önemli olabilir. Zira; remisyonu öngörücü özelliklerin bilinmesi TMU tedavisine uygun hastanın seçilmesi ve tedavi sürecinde erken dönemde tedavi etkinliğinin önceden kestirilebilmesi gibi önemli avantajlar sağlayabilir.

ABSTRACT

Objective: The prevalence of depressive disorder (MDD) is increasing with each passing year; it is a mental illness that causes a high level of loss of functionality in almost every area of the person. One of the prominent options in the treatment of treatment-resistant depression is Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), which is a neuromodulatory method. Personalized medicine approach has gained importance in the field of psychiatry in recent years. In this context, it becomes more and more important to determine the clinical and biological predictors of the efficacy levels achieved by various treatment methods for each psychiatric disease and patient. In our study, we aimed to examine, with a retrospective approach, to what extent different demographic and clinical features are predictive of remission in the treatment of depression with rTMS.

Method: Patients who applied to the Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Polyclinic of the Department of Mental Health and Diseases of Akdeniz University between February 01, 2019 and June 01, 2020, who were diagnosed with depressive disorder according to DSM-5 diagnostic criteria and were treated with rTMS, were included in the study (n=120). These patients were referred to TMS treatment because they did not respond adequately to at least one antidepressant drug treatment despite being administered for a sufficient duration and dose. In the study, clinical and demographic characteristics obtained from the medical records of patients who completed at least 20 sessions of rTMS treatment with remission were investigated. For this purpose, the patients were divided into two groups as those in remission and not in remission, and after comparing them in terms of the mentioned characteristics, predictors of remission were analyzed with a regression analysis model.

Discussion and conclusion: These findings may be important for personalized medicine applications in personalized psychiatry. Knowing the predictive features of remission may provide important advantages such as selecting the appropriate patient for TMS treatment and predicting the effectiveness of treatment early in the treatment process. In order to confirm the accuracy of all these results, comparative studies with larger samples and longitudinal follow-up are needed.

KAYNAKLAR

1. Çelik FH, Hocaöğlü, Ç. Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6(1):51-66.
2. Orhan Ö. Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları. 2016.
3. Wolpert L. "Malignant Sadness: The Anatomy of Depression". . The New York Times 1999.
4. Davison K. Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry*. 2006;5(4):115-8.
5. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1127-33.
6. Andreasen NC. Emil Kraepelin, 1856-1926. *Am J Psychiatry*. 1994;151(3):428.
7. Troisi A, Pasini A, Bersani G, Grispini A, Ciani N. Ethological assessment of the DSM-III subtyping of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81(6):560-4.
8. Birligi AP. DSM-5 tanı ölçütleri El Kitabı. 2015.
9. James SL, Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... Abdelalim, A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;1789–858.
10. Binbay T, Direk N, Aker T, Akvardar Y, Alptekin K, Cimilli C, et al. Türkiye'de psikiyatrik epidemiyoloji: Yakın zamanlı araştırmalarda temel bulgular ve gelecek için öneriler. [Psychiatric epidemiology in Turkey: Main advances in recent studies and future directions.]. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2014;25(4):264-81.
11. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
12. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *Bmc Med*. 2011;9.
13. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
14. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust*. 2018;208(4):175-80.
15. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
16. Güleç G. Psikiyatrik Bozukluklar ve İntihar. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-SpecialTopics*. 2016;3:21-5.
17. EPIK MT. Psikososyal Bir Risk Olarak İşyeri İntiharı. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*. 12(2):175-97.
18. Roberts NLS, Mountjoy-Venning WC, Anjomshoa M, Banoub JAM, Yasin YJ. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (vol 392, pg 1789, 2018). *Lancet*. 2019;393(10190):E44-E.

19. Yıldırım E, Öztürk, M. 2009-2018 arasında Türkiye'de intihar hızı ve ilişkili özellikler. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;35(1):23-32.
20. Ertan T. Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu. 2008:25-30.
21. Nihalani N SM, Dunlop BW. Depression: Phenomenology, Epidemiology, and Pathophysiology 2010. 21 p.
22. Tot S. Menopozun psikiyatrik yönleri/Psychiatric aspects of menopause. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2004:114.
23. Öztürk O. Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları 2016.
24. Sadock K. Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11. baskı.
25. Köroğlu E. Klinik Psikiyatri 2017.
26. SÖĞÜTLÜ L, ALACA, N. . 55 Yaş Altı Unutkanlık Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Öznel Bellek Yakınmaları ile Nesnel Bellek Performansı, Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi.
27. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety*. 2014;31(6):459-71.
28. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depression and anxiety*. 2014;31(6):459-71.
29. Birligi AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-DSM-5. 2016.
30. Czarny P, Bialek K, Ziolkowska S, Strycharz J, Barszczewska G, Sliwinski T. The Importance of Epigenetics in Diagnostics and Treatment of Major Depressive Disorder. *J Pers Med*. 2021;11(3).
31. Allen MG. Twin studies of affective illness. *Archives of General Psychiatry*. 1976;33(12):1476-8.
32. Saavedra K, Molina-Márquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA. Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8).
33. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489-94.
34. Hyman S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature*. 2014;515(7526):189-91.
35. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey MES, Colodro-Conde L, Ward J, et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci (vol 21, pg 749, 2016). *Mol Psychiatr*. 2016;21(11):1643-+.
36. Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet*. 2016;48(6):624-33.
37. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):114.
38. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatr*. 2013;18(4):497.
39. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. 2013;16(1):33-41.
40. Park C, Rosenblatt JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:139-52.

41. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med*. 2016;46(4):717-30.
42. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015;48(4):209-16.
43. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:366-75.
44. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014;384(9956):1800-19.
45. Göka E, Yüksel, F.V. Göral, S. . İnsan ilişkilerinde yansıtımlı özdeşim. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2006;17(1):46-54.
46. Kohut H. The restoration of the self. Chicago, IL, US: University of Chicago Press; 1977. xxii, 345-xxii, p.
47. Bretherton I. The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Developmental psychology*. 1992;28(5):759.
48. Schatzberg AF. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(1):2-11.
49. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011;73(2):114-26.
50. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(3):183-92.
51. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1275-86.
52. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry*. 2000;177:499-504.
53. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life sciences*. 1998;62(7):583-606.
54. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45-67.
55. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1623-36.
56. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(1):51-71.
57. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-75.
58. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7(4):524-33; discussion 3-4.
59. Leonard BE. The role of noradrenaline in depression: a review. *Journal of Psychopharmacology*. 1997.
60. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *International clinical psychopharmacology*. 1995.

61. Jonnakuty C, Gragnoli C. What do we know about serotonin? *Journal of cellular physiology*. 2008;217(2):301-6.
62. Meltzer HY. Role of Serotonin in Depression a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;600(1):486-99.
63. Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology 4th Edition*
64. Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors. *Chemical reviews*. 2008;108(5):1614-41.
65. Brown A, Gershon S. Dopamine and depression. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*. 1993;91(2):75-109.
66. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):189-200.
67. Kraus C, Castren E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav R*. 2017;77:317-26.
68. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci Biobehav R*. 2016;64:101-33.
69. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatr*. 2014;19(7):791-800.
70. Dattilio FM, Hanna MA. Collaboration in cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychol*. 2012;68(2):146-58.
71. Beck AT. Cognitive therapy: past, present, and future. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1993;61(2):194.
72. Beck AT. Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American psychologist*. 1991;46(4):368.
73. Arkar H. Beck'in depresyon modeli ve bilişsel terapisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 1992;5(1-3):37-40.
74. Young JE, Rygh JL, Weinberger AD, Beck AT. Cognitive therapy for depression. 2014.
75. AYDEMİR Ö. Atipik Depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 2004(2):49-53.
76. Parker GB. Atypical depression: a valid subtype? *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 3:18-22.
77. Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1470-9.
78. Glassman AH, Perel JM, Shostak M, Kantor SJ, Fleiss JL. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(2):197-204.
79. Coryell W. The treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 1:22-7; discussion 8-9.
80. Berna Ö, ORAL ET. Psikotik özellikli depresyon. 2004.
81. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom*. 2021;90(3):160-77.
82. Morin GD. Seasonal affective disorder, the depression of winter: a literature review and description from a nursing perspective. *Arch Psychiatr Nurs*. 1990;4(3):182-7.
83. Tan L. Seasonal affective disorder. Winter depression. *Nurs Times*. 1990;86(43):44-5.
84. Zhao X, Ma J, Wu S, Chi I, Bai Z. Light therapy for older patients with non-seasonal depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;232:291-9.
85. Kaya B, Ünal S. Karma anksiyete ve depresyon bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*. 2001;5:80-8.

86. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2134-40.
87. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):209-17.
88. GÖKÇEN O, ÖZER S, ŞEN ZD. Major Depresyon Hastalarında Yaşam Boyu Hipomanik Belirtiler ve Aktivasyon Sendromu İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
89. Benazzi F, Akiskal H. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):197-207.
90. Erdoğan A, Hocaoglu C. Diagnosis and Treatment of Postpartum Depression: A Review. 2020.
91. ZEREN T, TAMAM L, EVLİCE YE. Elektrokonvülsif terapi (EKT): Bir genel değerlendirme. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2003;12(4).
92. Janicak PG, Carpenter L. The Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression: A Review of the Evidence. *Psychiat Ann*. 2014;44(6):284-92.
93. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.
94. Aydemir Ö. Major Depresif Bozuklukta Tedavi Hedefleri ve Tedavinin İzlenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;S1-S9.
95. Müller MJ, Himmerich H, Kienzle B, Szegedi A. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*. 2003;77(3):255-60.
96. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(9):595-601.
97. de Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(5):544-62.
98. Slade M, Williams J, Bird V, Leamy M, Le Boutillier C. Recovery grows up. *Journal of Mental Health*. 2012;21(2):99-103.
99. Karakuş G, Tamam L. Depresyon Tedavisinde Temel İlkeler [Basic Principles in Treatment of Depression]. 2010. p. 710-8.
100. Bozkurt A, Karlıdere, T. . Depresyonda farmakoterapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:51-6.
101. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *Jama*. 2003;289(23):3152-60.
102. Aydemir Ö. Therapeutic goals, clinical indicators and follow up in major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011;21(sup1):S1-S9.
103. Molnar Z. Thomas Willis (1621-1675), the founder of clinical neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(4):329-35.
104. Hogan RE, English EA. Epilepsy and brain function: common ideas of Hughlings-Jackson and Wilder Penfield. *Epilepsy & Behavior*. 2012;24(3):311-3.
105. d'Arsonval M. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Comput rend Soc biol*. 1896;3:430-51.
106. MS G. Overview of Transcranial Magnetic Stimulation: History, Mechanisms, Physics, and Safety. George MS BR, editor. In book: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Clinical Psychiatry: American Psychiatric Press; August 2006.

107. Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. Proc R Soc Lond [Biol]. 1910.
108. Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. Science 1911.
109. Magnusson CE, & Stevens, H. C. Visual sensations caused by changes in the strength of a magnetic field. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1911;29(2):124-36.
110. Bickford RG, Fremming, B.D. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering Tokyo.
111. Bickford RG, Guidi, M., Fortesque, P., Swenson, M. . Magnetic stimulation of human peripheral nevre and brain: response enhancement by combined magnetoelctrical technique. Neurosurgery 1987;20(1):110-16.
112. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature. 1980;285(5762):227.
113. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985;1(8437):1106-7.
114. Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C. Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1991;43:51-75.
115. 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):100-9.
116. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1992;85(1):17-21.
117. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. J Physiol. 1992;453:525-46.
118. Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, Alway D, Nichelli P, Hallett M. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. Neurology. 1994;44(3 Pt 1):494-8.
119. Dressler D, Schonle P, Conrad B. [Transcranial brain stimulation. Methods and results]. Nervenarzt. 1988;59(9):504-13.
120. George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996;8(4):373-82.
121. Bayram A, Tarhan, N. Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. Technical Properties of the Transcranial Magnetic Stimulation Device and Mechanism of Action. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics. 2017;;10(2).
122. Ünsalver BÖ. Majör Depresyon Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics,. 2017;10(2):79-87.
123. Barker AT, Freeston, I.L., Jarraft, J.A. Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles. In: Boston CS, editor. Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology,: Butterworth's; 1989. p. pp.55-72. .
124. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimul. 2013;6(1):1-13.
125. Alpay N, Karşıdağ, Ç., Kükürt, R. . Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS). Düşünen Adam. 2005;18(3):136-48.
126. Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. J Clin Neurophysiol. 1991;8(1):3-9.

127. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007;55(2):187–99.
128. Abdeen MA, Stuchly MA. Modeling of Magnetic-Field Stimulation of Bent Neurons. *Ieee T Bio-Med Eng*. 1994;41(11):1092-5.
129. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B, Inst NYSP. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: Safety implications. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):142-7.
130. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsych Clin N*. 1996;8(2):172-80.
131. 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):2008-39.
132. Daskalakis Z. Neurophysiological Mechanisms of rTMS Efficacy in Treatment Resistant Depression. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2019;12(2):544.
133. Koek RJ, Roach J, Athanasiou N, van 't Wout-Frank M, Philip NS. Neuromodulatory treatments for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:148-60.
134. Makani R, Pradhan B, Shah U, Parikh T. Role of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Addiction and Related Disorders: A Systematic Review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2017;10(1):31-43.
135. 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):263-72.
136. Rehn S, Eslick, G.D. & Brakoulias, V. . A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatr Q*. 2018;89:645–65.
137. Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychobiology*. 2020;79(6):384-96.
138. Gold AK OA, Cirillo P, Caldieraro MA, Nardi AE, Nierenberg AA, Kinrys G. . Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder. . *Brain Behav*. 2019 oct;9(10).
139. 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) (vol 131, pg 474, 2020). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(5):1168-9.
140. Becker JE, Shultz EKB, Maley CT. Transcranial Magnetic Stimulation in Conditions Other than Major Depressive Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28(1):45-52.
141. Pridmore S, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(5):541-8.
142. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*. 2000;12(3):124-9.
143. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmoller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):269-306.

144. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsych Dis Treat*. 2020;16:2989-3000.
145. Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul*. 2009;2(4):246-7.
146. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2001;49(7):615-23.
147. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, et al. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1998;50(1):175-81.
148. Theoret H, Kobayashi M, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Exploring paradoxical functional facilitation with TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:211-9.
149. Drager B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S. Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. *Eur J Neurosci*. 2004;20(6):1681-7.
150. Bridgers SL. The Safety of Transcranial Magnetic Stimulation Reconsidered - Evidence Regarding Cognitive and Other Cerebral Effects. *Electroen Clin Neuro*. 1991:170-9.
151. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Evoked Potential*. 1998;108(1):1-16.
152. Loo CK, McFarcluhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychoph*. 2008;11(1):131-47.
153. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*. 1987;20(1):110-6.
154. Höflich G, Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S., & Möller, H. J. . Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression—a report of two cases. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1993:361-5.
155. George MS, Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Bassar, P., Hallett, M., Post, R. M. . Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*. 1998:1853-6.
156. Pascual-Leone A, Rubio, B., Pallardó, F., Catalá, M. D. . Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. . *The Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
157. 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 Psychiat*. 2012;72(7):595-603.
158. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GS, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MV, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *J ECT*. 2014;30(1):47-61.
159. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lancon C. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. *Encephale*. 2012;38(4):360-8.
160. Erguzel TT, Ozekes S, Gultekin S, Tarhan N, Hizli Sayar G, Bayram A. Neural Network Based Response Prediction of rTMS in Major Depressive Disorder Using QEEG Cordance. *Psychiatry Investig*. 2015;12(1):61-5.

161. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-63.
162. Sönmez E. Kişiselleştirilmiş Tıp, Tartışmalı Devrim. *Madde, Diyalektik ve Toplum*.
163. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*. 2003;300(5617):286-90.
164. Jakka S, Rossbach M. An economic perspective on personalized medicine. *The HUGO Journal*. 2013;7(1):1-6.
165. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV, McIntyre RS. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(1):12-9.
166. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(3):223-30.
167. Cocchi L, Zalesky A. Personalized Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(9):731-41.
168. Rojas G, Alvarez C, Montoya Moya C, de la Iglesia Vaya M, Cisternas J, Gálvez M. Study of Resting-State Functional Connectivity Networks Using EEG Electrodes Position As Seed. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
169. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
170. Akdemir A, Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., Özbay, H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. . *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
171. Ulusoy M, Sahin, N. H., & Erkmen, H. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12(2):163-72.
172. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
173. Richards K. Techniques for measurement of sleep in critical care. *Focus Crit Care*. 1987;14(4):34-40.
174. Özlü ZK, Özer, N. . Richard-Campbell Uyku Ölçeği Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2015(2):29-32.
175. Dell'osso B, D'Urso N, Castellano F, Ciabatti M, Altamura AC. Long-term efficacy after acute augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: a 1-year follow-up study. *J ect*. 2011;27(2):141-4.
176. Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, et al. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord*. 2013;151(1):129-35.
177. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):251-7.
178. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A STUDY OF THE PATTERN OF RESPONSE TO rTMS TREATMENT IN DEPRESSION. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):746-53.
179. 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.
180. Miljevic A, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Potential predictors of depressive relapse following repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A systematic review. *J Affect Disord*. 2019;256:317-23.

181. Philip NS, Leuchter AF, Cook IA, Massaro J, Goethe JW, Carpenter LL. Predictors of response to synchronized transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2019;36(3):278-85.
182. Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, McGirr A, Østergaard SD. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;279:250-5.
183. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(1):20-5.
184. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(12):1569-75.
185. Laugharne J, Lillie A, Janca A. Role of psychological trauma in the cause and treatment of anxiety and depressive disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(1):25-9.
186. Mundy J, Hübel C, Gelernter J, Levey D, Murray RM, Skelton M, et al. Psychological trauma and the genetic overlap between posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Psychol Med*. 2021:1-10.
187. Holtzheimer PE, Russo, J., Claypoole, K.H. . Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*. 2004;19(1):24-30.
188. 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.
189. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and anxiety*. 2012;29(7):587-96.
190. 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):522-34.
191. Mantovani A, Pavlicova M, Avery D, Nahas Z, McDonald WM, Wajdik CD, et al. Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(10):883-90.
192. 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):1208-16.
193. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*. 1999;88(3):163-71.
194. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martinez J, Ferrer A, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord*. 2011;130(3):466-9.
195. Huang CC, Wei IH, Chou YH, Su TP. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):821-31.

196. Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*. 2009;26(7):682-8.
197. Krepel N, Rush AJ, Iseger TA, Sack AT, Arns M. Can psychological features predict antidepressant response to rTMS? A Discovery-Replication approach. *Psychol Med*. 2020;50(2):264-72.
198. Beuzon G, Timour Q, Saoud M. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *Encephale*. 2017;43(1):3-9.
199. Poleszczyk A, Rakowicz M, Parnowski T, Antczak J, Świącicki Ł. Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression? *Psychiatry Res*. 2018;264:175-81.
200. Pallanti S, Grassi G, Antonini S, Quercioli L, Salvadori E, Hollander E. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J Affect Disord*. 2014;157:66-71.
201. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 2001;49(12):1023-39.
202. Hammack SE, Cooper MA, Lezak KR. Overlapping neurobiology of learned helplessness and conditioned defeat: implications for PTSD and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):565-75.
203. Inghilleri M, Conte A, Curra A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(5):1063-8.
204. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1255-62.
205. Nakamura M. [Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012;114(11):1231-49.
206. Prasser J, Schecklmann M, Poepl 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.
207. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(1):6-25.
208. 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. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(5):507-16.
209. Tsuchiyama K, Nagayama, H., Yamada, K., Isogawa, K., Katsuragi, S., Kiyota, A. . Predicting efficacy of electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005:546–50.
210. Dombrovski AY, MB, Haskett RF., Prudic J., Begley AE., Sackeim HA. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005 Aug;1043-9.
211. Kho KH ZA, Blansjaar BA. . Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: chart review of a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jul.
212. Medda P, Mauri, M, Toni, C, Mariani, MG, Rizzato, S, Miniati, M, De Simone, L, Perugi, G. Predictors of remission in 208 drug-resistant depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014 Dec;292-7.
213. Kim HY, Lee HJ, Jhon M, Kim JW, Kang HJ, Lee JY, et al. Predictors of Remission in Acute and Continuation Treatment of Depressive Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(3):490-7.

214. Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V, Mletzko-Crowe T, Kinkead B, Ritchie JC, et al. Effects of Patient Preferences on Outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PRedICT) Study. *Am J Psychiatry*. 2017;174(6):546-56.
215. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):344-53.

EKLER

Ek-1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

Doküman Kodu: PS-FR-20	Yayın Tarihi: 14.09.2009	Revizyon Tarihi: 13.03.2016	Revizyon No: 03	Sayfa No/Sayısı: 1/7
------------------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------	----------------------

Adı Soyadı: Dosya No: Tarih:/...../.....

1. DEPRESE DUYGUDURUM (keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik) & Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldır? & Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz? & Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı? & Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün? & Hiç ağlıyor muydunuz?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor. 2= HAFİF Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var. 3= ORTA Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir. 4= AGIR Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edisi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.
2. İŞ VE ETKİNLİKLER (Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. <akip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme veya diğerleri gibi değerlendirilir) & Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)? & Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız? & Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? & Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı? (TAKİPTA: İlgizin eski normal haline döndü mü?)	0= Normal iş etkinlikleri. 1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir. 2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır. 3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır. 4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunları dışında etkinliği yoktur.

Form - 70.01.40.00.25

Rev.No: 03

3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLGI) (Bu konuda bilgi alınamazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.) (Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi) & Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı? (Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?) & Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu? (Çökkün olmadığınız döneme göre) & Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?	0= Cinsel ilgi her zamanki gibi. 1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk. 2= Cinsel ilgide açık azalma Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.
4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİNAL) Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelebekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, örn. barsaklarında haftalardır hareket yok – ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur. & Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığınızda nasıl?) & Yemek için kendini zorlamak zorunda kaldınız mı? & Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız. 2= VAR Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.
5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ) & Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı? & Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi? (Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?) & Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta, son üç gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır. 2= VAR Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ) (Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.) & Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz? EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz? & Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?) & Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz? & Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.. 2= VAR Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedan herhangi birinde tuvalet gereksinim dışında yataktan kalkarsa.
7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA) (Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.) & Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz? ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz? & Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Uyanır ama tekrar uykuya dalar. 2= VAR Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.
8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER (Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları) & Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı? & Her zaman yorgun muydunuz? & Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu? & Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar. 2= VAR Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma..

9. SUÇLULUK DUYGULARI & Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz? EVET ise: Bu düşünceleriniz nelerdi? & Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz? & Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü? & Hasta olmakla cezalandırılıyorymuş gibi hissediyor muydunuz?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor. 2= HAFİF Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi. 3= ORTA Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu fark edebileceği sürece 3 işaretlenmelidir. 4= AĞIR Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.
10. İNTİHAR (İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.) & Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu? & Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu? & Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili planınız oldu mu? EVET ise: Neler düşündünüz? & Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur. 2= HAFİF Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur. 3= ORTA İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır. 4= AĞIR Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

11. RUHSAL ANKSİYETE (Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, iritabilite) & Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz? & Normalde kaygılanmayacağımız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi? EVET ise: Örneğin ne gibi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli. 2= HAFİF Hasta anksiyetisini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğünü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez. 3= ORTA Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir. 4= AĞIR Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.
12. BEDENSEL ANKSİYETE Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal kramplar, geğirme. Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları. Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme. Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.) & Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve sıklıkta bunlar vardı?) NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise –örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri fark etmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz. 2= HAFİF Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez. 3= ORTA Belirgin ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler. 4= AĞIR Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

13. HIPOKONDRIYAZİS (Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.) & Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştır? (Normal düşüncenize kıyasla) & Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz? & Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi? EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili. 2= HAFİF Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor. 3= ORTA Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir. 4= AĞIR Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (iç çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez..
14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI) GÖZLEM ESASTIR & Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz? & Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?	0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder. 1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar. 2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.
15. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.) GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEMESİ DAYANARAK DERECELENDİRİN & Konuşmanız her zamanki hızında mı?	0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri. 1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir. 2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır. 3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri dercede yavaşlamıştır. 4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK) GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi. 2= HAFİF Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar. 3= ORTA Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır. 4= AĞIR Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.
17. KILO KAYBI (ZAYIFLAMA) Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.) & Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi? EVET ise: Ne kadar? EMİN DEĞİL ise: & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü? TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?	0= Kilo kaybı yok. 1= İlk değerlendirmede 1-2,5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0,5 kg kayıp. 2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.

Ek-2. Richard's Campell Uyku Ölçeği

RICHARD'S CAMPBELL UYKU ÖLÇEĞİ (RCUÖ)

1. Dün gece uykum,

Hafifti

Derindi

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

2. Dün gece uykuya dalma

Zar zor

uykuya daldım

Neredeyse yatar

yatmaz uyudum

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

3. Dün gece uyanma sıklığı

Bütün gece

döndüm durdum

Çok

uyanmadım

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

4. Dün gece uyanık kalma süresi

Ne zaman uyanısam

ya da uyandırılısam

uyuyamadım

Ne zaman uyanısam

ya da uyandırılısam

hemen uyudum

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

5. Dün gece uykunun kalitesi

Kötü bir geceydi

Neredeyse hiç uyuyamadım

Güzel bir geceydi

Hiç uyanmadım

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

6. Dün gece gürültü seviyesi

Gece gürültü çok fazlaydı

Gece gürültü çok azdı

0—10—20—30—40—50—60—70—80—90—100

Toplam Puan:

Ek-3. Beck Anksiyete Ölçeği

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.

Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (X) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde Beni Pek Etkilemedi	Orta Düzeyde Hoş Değildi ama Katlanabildim	Ciddi Düzeyde Dayanmakta Çok Zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya kanncalanma				
2. Sıcak ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğukuyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ötüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek-4.Sosyodemografik veri formu



**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

DDB HASTA KAYIT FORMU

1. Adı-Soyadı: _____ Dosya tarihi _____

Adres: _____ ATD Prot.No _____ /

Telefon: _____ DDB Prot.No _____ /

2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek Görüşmecisi: _____

3. Doğum tarihi (GG/AA/YY): _____ Memleketi: _____

4. Öğrenim düzeyi: 1. Yok 2. Okur-yazar 3. İlköğretim 4. Lise 5. Yüksek 6. Master/Doktora

5. Toplam öğrenim yılı: _____

6. Meslek: _____

7. Çalışabilirlik: 1. Çalışıyor /öğrenci 2. İşsiz 3. Çalışmıyor 4. Emekli 5. Ev kadını

8. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Dul 4. Boşanmış 5. Ayrı

9. Çocuk sayısı: K ___ E ___

10. Sosyo-ekonomik durum (hasta ve klinisyene göre): 1. Alt 2. Orta-alt 3. Orta-üst 4. Üst

11. Yaşadığı yer (kodlayınız): 1. Kent içi 2. Varoş 3. Kasaba 4. Köy

12. Sosyal güvence: 1. Var (Türü) _____ 2. Yok

13. Birlikte yaşadığı kişi(ler): 1. Ana-baba 2. Eş-çocuk 3. 1 + 2 + 4 4. Kardeş 5. Akraba
6. Arkadaş 7. Partner 8. Geniş aile 9. Yalnız başına

14. Sosyal destekler: 1. Var 2. Yok 3. Yetersiz

15. Kardeş sayısı:(yoksa 0 yazılmalı)
Yaşayanlar Öz K ___ E ___ Toplam ___ Üvey K ___ E ___ Toplam ___
Ölmüş olanlar Öz K ___ E ___ Toplam ___ Üvey K ___ E ___ Toplam ___

16. Akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1. Var ___ 2. Yok ___

16. Soru "1 Var" olarak kodlandığında 17. soru yanıtlanmalıdır.

17. Aşağıda kodlanmış (kesinleşmiş olan) hastalıkları akrabalarındaki varlık durumlarına göre işaretleyiniz:

1. BPBoz 2. UPBoz 3. Siklotimi 4. Distimi 5. Şizofreni 6. Panik boz 7. Alkol kötüye kullanımı

8. Alkol bağımlılığı 9. Madde kötüye kullanımı 10. Madde bağımlılığı 11. İntihar (girişimi) 12. İntihar (tamamlanmış) 13. OKB 14. Yeme boz 15. Sosyal fobi 16. Özgül fobi 17. Diğer(.....)

1° akrabalar: Anne _____ Baba _____ Erkek kardeş _____
Kız kardeş _____ Oğlu _____ Kızı _____

2° akrabalar(_____ ; _____) (_____ ; _____) (_____ ; _____) (_____ ; _____)

18. Ailede tıbbi hastalık (1 ise açıklayınız): 1. Var (.....) 2. Yok

19. Geçmiş Diğer Psikiyatrik Öykü (SCID): 1. Yetersiz bilgi 2. Yok 3. Eşikaltı 4. Var

Panik Boz ___ Sosyal Fobi ___ Özgül Fobi ___ OKB ___ Yeme boz ___ Psikoz (duygudurum episod dışında görülen) ___ Hipokondriasis ___ Kişilik boz ___ PTSD ___ Alkol kötüye kullanımı ___ Alkol bağımlılığı ___ Madde kötüye kullanımı ___ Madde bağımlılığı ___ Diğer (.....)

20. Bunların herhangi biri nedeniyle ilk tedavi yaşı: _____

21. Duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı: _____

22. İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre: _____ gün / hafta / ay / yıl (kullandığınız birimi seçiniz)

23. İki uçlu bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı: _____

24. Kötüye kullanım / Travma: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor (Var ise şiddet / tarih ve biçim belirtin)
a. Cinsel b. Fiziksel c. Duygusal d. İntihar e. Yasal f. Diğer

Türü

Şiddet

Tarih

25. Çocukluk Öyküsü (DSM ölçütleri kullanınız ve kodlayınız) 1. Yetersiz bilgi 2. Yok 3. Eşikaltı 4. Var

a. Hastalık __ADHD__ Öğrenme güçlüğü __Enüresis__ Ayrılık Anks __Dürtü denetim boz__ Diğer

b. İşlevsellik (1. Zayıf 2. Orta 3. İyi 4. Çok iyi): __Akademik (ilköğretim)__ Sosyal

26. Doğum 1. Normal 2. Müdahaleli 3. Sezaryen 4. Bilinmiyor

27. Doğumda: 1. Normal 2. Morarma 3. Sarılık 4. Bilinmiyor

28. Febril konvülsiyon 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

29. Büyük hastalık, ameliyat: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Varsa: Açıklama

Tarih:

Açıklama

Tarih:

Açıklama

Tarih:

Açıklama

Tarih:

Açıklama

Tarih:

Açıklama

Tarih:

30. Sikluslar gün..... 1. Düzenli 2. Düzensiz 3. Menapozda (yaşı: _____) Menarş yaşı _____

Hastalık dönemleriyle ilişkisi

1. Var 2. Yok

3. Bilinmiyor

Premenstrüel Sendrom

1. Var 2. Yok

3. Bilinmiyor

Şu anki doğum kontrol yöntemi

1. OK 2. Mekanik

3. Takvim

4. Yok

Gebelik sayısı: Düşük:

Küretaj:

31-38 arasındaki hastalıkları 1. Var 2. Yok olarak işaretleyiniz

31. MSS: Kafa travması __

Bilinç yitimi __ Varsa yaşı: __ süresi: __ Sn __ Dk __ Saat __ Gün

Epilepsi __ (Varsa nöbet türü: _____) Tedavi:

SVO __ Migren __ MS __ Diğer __ Tedavi:

32. Endokrin: DM __ Hipotiroidi __ Hipertiroidi __ Diğer __ Tedavi:

33. Kardiyovasküler / solunum sistemi: Hipertansiyon __ Kardiyak __ Astım __ Diğer __ Tedavi:

34. Gastrointestinal: Hepatit __ P. ulcus __ Diğer __ Tedavi:

35. Ürogenital __ (Varsa açıklayınız _____) Tedavi:

36. Cilt: Psöriasis __ Allerji __ (Türü: _____) Diğer __ Tedavi:

37. Eklem: RA __ Osteoartroz __ Diğer __ Tedavi:

38. Diğer: __ (Varsa türü: _____) Tedavi:

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU KLİNİK GİDİŞ ÖZELLİKLERİ

İLK EPİSOD

39. Başlangıç yılı:

40. Başlangıç yaşı:

41. İlk hastalık dönemi (episod):

1. Mani 2. Karma episod 3. Hipomani

4. Depresyon 5. Distimiliyle başlamış 6. Siklotimi

7. Ayırtedilemedi (Açıklayın)

42. Ortaya çıkışta yaşam olayı (Bkz Ek-1): 1.Var (.....) 2. Yok 3. Yetersiz Bilgi

43. Şiddeti (Bkz. Ek-2) 1.Hafif 2.Orta 3.Şiddetli psikotik özellik yok 4. Şiddetli psikotik özellik var

44. Postpartum özellik (Bkz. Ek-3): 1.Var 2. Yok 3.Yetersiz Bilgi

45-47. sorular episodun depresyon olmaması durumunda "2 YOK" olarak kodlanmalıdır

45. Katatonik özellik (Bkz. Ek-3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

46. Melankolik özellik (Bkz. Ek-3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

47. Atipik Dep belirtisi (Bkz. Ek-3): 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

48. Psikotik özellik 1.DD uyumlu 2.DD uyumsuz 3.1+2 4. Belirlenemedi 5. Yok

49. Düzelme: 1.Var 2. Yok 3. Yetersiz bilgi / belirlenemedi

50. Düzelme varsa neyle? (49. soru 1.Var olarak kodlandığında bu soru yanıtlanmalıdır)

1. Kendiliğinden

2. DDD ile (.....)

3. AP'le (.....)

4. AD'la (.....)

5. EKT

6. Kombinasyon (..... + ... + ...)

7. Diğer (.....)

8. İyileşme yok

51. İntihar girişimi: 1. Var 2. Yok

52. Varsa biçimi: 1. İlaç 2. Ası 3. Atlama 4. Ateşli silah 5. Diğer

53. Hastaneye yatış: 1. Var (Süresi gün) 2. Yok