



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİRENÇLİ DEPRESYONDA REPETETİF TRANSKRANİYAL
MANYETİK STİMÜLASYONUN SEMPTOMLAR DÜZEYİNDE
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdurrahman Türk
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülçin Elboğa**

Ekim-2020

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİRENÇLİ DEPRESYONDA REPETETİF TRANSKRANİYAL
MANYETİK STİMÜLASYONUN SEMPTOMLAR DÜZEYİNDE
ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdurrahman Türk
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülçin Elboğa**

Ekim-2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C. GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

DİRENÇLİ DEPRESYONDA REPETETİF TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN SEMPTOMLAR DÜZEYİNDE ETKİNLİĞİ

Dr. Abdurrahman Türk

Tarih: 03/10/2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can Demirel

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Doç. Dr. Gülçin Elboğa

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Gülçin Elboğa

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Gülçin Elboğa

2. Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ

3. Prof. Dr. Fatma Özlem Orhan

I. ÖNSÖZ

Her durumda yanımda olan, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Nesrin Türk'e bütün kalbimle sevgi, saygı ve şükranlarımı iletiyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma, özellikle tez danışmanım sayın Doç. Dr. Gülçin Elboğa hocama destekleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık süresi boyunca beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, yardımları ve dostlukları için teşekkür ederim.

Ekim 2020

Dr. Abdurrahman Türk

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	iii
II. İÇİNDEKİLER.....	iv
III. ÖZET	vi
IV. ABSTRACT	vii
V. KISALTMALAR	viii
VI. TABLO LİSTESİ	x
VII. ŞEKİL LİSTESİ	xi
VIII. RESİM LİSTESİ	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanı ve Klinik Seyir.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	5
2.3 Etiyoloji	6
2.3.1 Monoamin Nörotransmitter Sistemi	7
2.3.2 Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Bez Aksı	8
2.3.3 Genetik ve Epigenetik	9
2.3.4 Nöroanatomik Nedenler	10
2.3.5 İnflamasyon	10
2.3.6 Nöroplastisite.....	11
2.4 Tedavi	11
2.5 Tedaviye Dirençli Depresyon	12
2.5.1 TDD Tedavi Seçenekleri	14
2.6 Transkranial Manyetik Stimülasyon	15
2.6.2 Güvenlik	19
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1 Araştırmanın Deseni ve Yapıldığı Yer	23
3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	23
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24

3.3	Yöntem.....	24
3.3.1	Gerçek rTMS Protokolünün Uygulanması	25
3.3.2	Plasebo (sham) TMS Protokolünün Uygulanması	27
3.4	Veri Toplama Araçları	27
3.4.1	Sosyodemografik Veri Formu	27
3.4.2	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	27
3.4.3	Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	28
3.5	Verilerin Değerlendirilmesi	28
3.6	İstatistiksel Yöntem	28
4	BULGULAR	29
4.1	Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.....	29
4.2	Katılımcıların Klinik Özellikleri.....	31
4.3	Tedavi Sonrası Klinik Cevabın Değerlendirilmesi	33
5	TARTIŞMA	41
6	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7	KAYNAKLAR.....	49
8	EKLER.....	78

III. ÖZET

DİRENÇLİ DEPRESYONDA REPETETİF TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN SEMPTOMLAR DÜZEYİNDE ETKİNLİĞİ

Dr. Abdurrahman Türk

Uzmanlık tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA

Ekim-2020, 77 Sayfa

Repetitif Transkranial Manyetik Stimülasyon (rTMS), Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD) tedavisi için kullanımı giderek artmakta olan bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda yüksek frekanslı rTMS tedavisinin TDD hastalarındaki etkinliğini araştırdık. Çalışma, haziran-2019 ile ağustos-2020 tarihleri arasında 26 uygulama 26 plasebo olmak üzere 52 katılımcıyla gerçekleştirilen randomize kontrollü tek kör bir çalışmadır. rTMS seansları günde bir kez olmak üzere 3 haftalık sürede toplam 15 seans olarak gerçekleştirildi. Tedavi protokolü, sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) uygulanan yüksek frekans (10 Hz), %120 motor uyarı eşiği (MT), 3000 atım/seans şeklinde gerçekleştirildi. Tedaviye olan yanıtı değerlendirmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D 17) ve Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) ölçekleri kullanıldı. Ölçek puanlarında %50'den fazla düşüş olması tedavi cevabı olarak değerlendirildi. Tedavi sonucunda ölçek puanlarındaki düşüşler her iki grupta da anlamlı düzeyde bulunmuştur ($p=0,001$ $p=0,001$). Uygulama grubunun ölçek puanlarındaki düşüş plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur ($p=0,008$ $p=0,003$). Tedaviye yanıt oranı uygulama grubunda %65 iken plasebo grubunda %19 olarak bulunmuştur. Remisyon oranı uygulama grubunda %30,8 iken plasebo grubunda %19 olarak bulunmuştur. Katılımcıların tedaviyi iyi tolere ettiği, ciddi bir yan etkinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamız yüksek frekanslı rTMS uygulamasının TDD hastaları için etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Tedavi optimizasyonu için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dorsolateral Prefrontal Korteks, Tedaviye Dirençli Depresyon, Tek-kör Çalışma

IV. ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON SYMPTOMS OF TREATMENT RESISTANT DEPRESSION

Dr. Abdurrahman Türk

Master Thesis, Department of Psychiatry

Thesis Supervisor: Associate Professor Dr. Gülçin ELBOĞA

November-2020, 77 pages

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is increasingly used for treatment-resistant depression (TRD). In our study, we investigated the effectiveness of high frequency rTMS treatment in TRD patients. The study was a randomized controlled single-blind study, which was conducted between June-2019 and August-2020 with 52 participants, 26 of which were placebo. rTMS sessions were held once a day, for a total of 15 sessions over a 3-week period. The rTMS protocol was high frequency (10 Hz) applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), 120% of the motor threshold (MT), 3000 pulses/session. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17) and Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scales were used to assess response to treatment. A decrease of more than 50% in scale scores was considered as treatment response. As a result of the treatment, the decreases in scale scores were found to be significant in both groups ($p=0,001$ $p=0,001$). The decrease in the scale scores of the treatment group was significantly higher than the placebo group ($p=0,008$ $p=0,003$). Response rate to treatment was 65% in the treatment group and 19% in the placebo group. The remission rate was 30.8% in the treatment group and 19% in the placebo group. The participants tolerated the treatment well and there were no serious side effects. Our study has shown that high frequency rTMS application is an effective and safe treatment option for TRD patients. More clinical studies are needed for treatment optimization.

Key Words: Dorsolateral Prefrontal Cortex, Treatment-Resistant Depression, Single-Blind Study

V. KISALTMALAR

TDD: Tedaviye Dirençli Depresyon

TMS: Transkranial Manyetik Stimülasyon

MDB: Major Depresif Bozukluk

DSM: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

5-HT: Serotonin

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

SERT: Serotonin Taşıyıcı Reseptörü

CRF: Kortikotropin Salgılayıcı Faktör

NE: Norepinefrin

HVA: Homovalinik Asit

HPA: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Aks

BDNF: Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

TCA: Trisiklik Antidepresanlar

EKT: Elektrokonvulziv Terapi

rTMS: Repetitif Transkranial Manyetik Stimülasyon

EMG: Elektromiyelografi

VMPFC: Ventromedial Prefrontal Korteks

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme leği

MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme leği

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SNRI: Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

MR: Manyetik Rezonans

EEG: Elektroensefalografi



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik verileri	30
Tablo 2: Sosyodemografik verilerin gruplara göre dağılımı	30
Tablo 3: Ölçek puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama değerleri	31
Tablo 4: Tedavi cevabının gruplara göre dağılımı	38



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HAM-D Ölçeğine göre hastalık şiddeti dağılımı	32
Şekil 2: MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti dağılımı	33
Şekil 3: HAM-D ölçek puanındaki değişimin uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması.....	34
Şekil 4: MADRS ölçek puanındaki değişimin uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması.....	34
Şekil 5: Uygulama grubunun HAM-D ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi	35
Şekil 6: Uygulama grubunun MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi.....	36
Şekil 7: Plasebo grubunun HAM-D ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi.....	36
Şekil 8: Plasebo grubunun MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi.....	37
Şekil 9: HAM-D ölçeğine göre tedavi cevap oranlarının uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması.....	39
Şekil 10: MADRS ölçeğine göre tedavi cevap oranlarının uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması.....	39

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Örnek bir rTMS uygulamasının ekran görüntüsü.....	17
Resim 2: Çalışmamızda kullanılan rTMS cihazı	25
Resim 3: Çalışmada uygulanan rTMS protokolünün ekran görüntüsü.....	26



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Major Depresyon dünya çapında pek çok insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Son çalışmalar Major depresyonun dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkilediğini ek olarak yeti kaybına neden olan hastalıkların başında geldiğini bildirmektedir (1). Hastalığın 12 aylık prevalansının yaklaşık olarak %6 olduğu yaşam boyu prevalansının %15-18 kadar olduğu tespit edilmiştir (2).

Yaygın görülmesinin yanında Major depresyon kronikleşme eğiliminde olan bir hastalıktır. Tedaviye yanıtın henüz istenilen seviyede olmaması, relapsların sık görülmesi, bu hastalığa yakalanan kişilerin hastalıkla geçen zamanlarını artmasına neden olmaktadır. Bu durum bireyin hayat kalitesinin düşmesine, işgücü kaybının artmasına, bireyin toplumsal katılımının bozularak sosyo-kültürel anlamda hem bireyi hem de toplumu olumsuz etkilemesine ve önemli bir ekonomik kayıp oluşmasına zemin hazırlamış olur (3). Bütün bunların ötesinde depresyon bireyin hayatını tehdit eden bir hastalıktır. İntihar, depresyon hastalarının hayatı tehdit eden en önemli riskidir. İntihar riskinin bu hastalarda normal toplumun çok daha üstünde olduğu bulunmuştur. Tedaviye direncin fazla olması intihar riskini de beraberinde arttırmaktadır (4).

Farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçeneklerine rağmen depresyon tedavisine alınan yanıtın istenilen seviyede olmaması bu hastalığı klinisyenler açısından önemli bir sorun haline getirmektedir. Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD), yeterli miktarda ve yeterli sürede tedavi almasına rağmen remisyona ulaşamayan depresyon hastaların için kullanılan bir terimdir (5). Yapılan klinik araştırmalar mevcut tedavi seçeneklerine rağmen tedavi gören depresyon hastalarının önemli bir kısmının remisyona ulaşamadığını göstermiştir (6). TDD hastalarının tedavi masrafları ve hastaneye yatarak tedavi görme oranları tedaviye dirençle birlikte artmaktadır (7). Ayrıca TDD hastalarının intihar etme riski de tedaviye yanıt vermeme durumu ile beraber artmaktadır (8).

Bu klinik problem klinisyenleri yeni tedavi seçenekleri aramaya itmektedir. TDD için kombinasyon veya güçlendirme stratejilerini içeren farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları mevcuttur. Ancak artan tedavi sayısı ile beraber hem yeni yan etkilerin oluşması hem de tedavi uyumunun bozulması riski artmaktadır. Transkranyal manyetik Stimülasyon (TMS), depresyon tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş non-farmakolojik bir tedavi seçeneği arasında yer almaktadır (9).

TMS invaziv olmayan bir nörostimülasyon tekniğidir. Klinik uygulamalarla güvenli olduğu, iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin iyi olduğu gösterilmiştir (10). TMS uygulamasının beyin hücrelerine, onları uyararak veya inhibe ederek etki etmesi bu nörostimülasyon tekniğinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisi için kullanılmasının önünü açmıştır (11). Repetitif TMS (rTMS), manyetik atımların belirli protokollerle seri bir şekilde uygulanması esasına dayanan bir TMS uygulama biçimidir. rTMS uygulamasının beyin hücrelerindeki etkisinin sadece uygulama sırasındaki etkiyle sınırlı kalmayıp uygulama sonrasında da devam ettiğinin gösterilmesi bu uygulamanın depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmasının önünü açmıştır (12).

İlk kez 1996 yılında TMS uygulamasının depresyon tedavisinde etkin olabileceğinin gösterilmesinin (13) ardından bu konuda yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Yapılan çalışmalar TMS tedavisinin depresyon tedavisinde etkin olduğunu göstermişlerdir (14). Devam eden çalışmalarla rTMS'nin TDD hastalarında da hem tek başına hem de güçlendirme tedavisi olarak etkin olduğu gösterilmiştir (9).

Öte yandan klinik TMS uygulamasında birden fazla değişen parametre vardır. Bu parametreler arasında frekans, verilecek manyetik alanın şiddeti, uygulama bölgesi, atım sayısı, seans sayısı vb. gibi değiştirilebilen seçenekler vardır (15). Bu değiştirilebilen parametreler TMS tedavisinde ortak bir protokolün geliştirilmesini zorlaştırmakta yapılan tedavilerin birbirleriyle karşılaştırılarak uygun tedavi biçiminin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda TDD hastalarında rTMS uygulamasının güçlendirme stratejisi olarak etkinliğini araştırmayı hedefledik. Bu amaçla yüksek frekanslı, sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan 15 seanslık bir TMS tedavi protokolünün TDD hastalarındaki etkinliğini plasebo grubuyla karşılaştırarak araştırdık.

2 GENEL BİLGİLER

Major Depresif Bozukluk (MDB) duygudurum bozuklukları kategorisinde değerlendirilen, temel olarak depresif (çökkün) duygudurum ve ilgi kaybının olduğu psikobiyolojik bir hastalıktır. Hastalığa hem bilişsel hem de somatik bozukluklar eşlik eder(16).

2.1 Tanı ve Klinik Seyir

Depresyon tanısı diğer psikiyatrik hastalıklar gibi klinik görüşme ile konulur. Depresyon tanısı için Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-5 tanı ölçütleri kitabındaki kriterler dikkate alınarak konulur (17). Kodlandırma için de Dünya sağlık örgütünün kullandığı ICD-10 kodlama sistemi kullanılmaktadır

DSM-5 tanı kriterlerine göre depresyon tanısı için aşağıdaki belirtilerden 5 veya daha fazla belirtinin olması ile konulur. Bu belirtilerin en az 2 hafta sürmesi ve kişinin işlevselliğini etkilenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu belirtilerden en az birisinin çökkün duygudurum veya anhedoni (ilgi kaybı) olması gerekir. Depresyon tanısı için gereken belirtiler şunlardır:

- Çökkün duygudurum
- İlgi kaybı(anhedoni)
- Kilo kaybı ve kilo alma
- Az uyku ve artan uyku ile giden uyku düzensizliği
- Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
- Enerji düşüklüğü(bitkinlik)
- Değersizlik-suçluluk düşüncesi
- Odaklanmakta, düşünmekte güçlük çekme

- İntihar düşüncesi veya planı

Ayrıca DSM-5 tanı kitabı depresyonun alt tiplerini de tanımlamıştır. Bu alt tipler ise şunlardır:

- Anksiyeteli (bunaltıcı)
- Karma özellikler gösteren
- Melankoli özellikleri gösteren
- Atipik özellikli
- Psikotik özellikli
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlangıçlı
- Mevsimsel örüntü gösteren

Yapılan çalışmalar ilk depresyon epizodonun tedavi ile büyük oranda iyileştiğini göstermektedir (18). Bir depresif epizodun yaklaşık 3-6 ay kadar sürdüğü gösterilmiştir (19). Öte yandan depresyon tekrarlama eğiliminde olan bir hastalıktır ve bir depresif atak geçirdiği hastaların çok büyük bir kısmının en az bir atak daha geçirdiği gösterilmiştir (20, 21). Ayrıca, takip eden depresif ataklarda tedavi cevabının ataklar sonrası giderek azaldığı gözlemlenmiştir (19, 22). Hastalığın ilk zamanlarındaki tedavi cevabının yüksek olmasına karşın, depresyon hastalarının yaklaşık dörtte birlik kısmında hastalık kronikleşmektedir (23, 24).

Depresyonun hayatı tehdit eden en önemli riski intihar girişimidir. Depresyon hastalarının yaklaşık %3-4 kadarının intihar nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (25). Çalışmalar depresyon hastalarının intihar oranının normal popülasyona göre 20 kat fazla olduğunu göstermiştir (26). Depresyon hastalarındaki intihar riskini arttıran nedenler arasında erkek cinsiyet, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olması, intihar

girişimi öyküsü olması, depresyon şiddetinin ağırlığı, anksiyete gibi eşlik eden komorbid bozukluklar, çaresizlik düşüncesi, alkol ve madde kullanımı olması vardır (27). Ayrıca, tedaviye dirençli depresyon hastalarındaki intihar riski, tedaviye cevap veren depresyon hastalarından iki kat daha fazla bulunmuştur (4).

Depresyon birçok fiziksel kronik hastalığa da eşlik etmektedir. Depresyonun kronik fiziksel hastalıklar için risk faktörü olup olmadığı tam olarak netlik kazanamamışsa da depresyon varlığının fiziksel hastalıkların klinik seyrini kötüleştirdiği bilinmektedir (28-30).

2.2 Epidemiyoloji

Dünya genelinde 300 milyondan fazla insanı etkileyen depresyon yeti yitimine neden olan hastalıklar içerisinde ilk sıralarda gelmektedir (1, 31). Yaşam boyu yakalanma riskinin %15-18 kadar olduğu gösterilmiştir. Bu, her beş insandan birinin depresyon riski altında olduğunu anlamına gelmektedir (2).

Yapılan çalışmalar depresyon yaygınlığının ülkelerin gelişmişlik seviyesiyle ilişkili olmadığını, hem gelişmemiş ülkelerde hem de gelişmiş ülkelerde benzer prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu da depresyonun yaşam stilinin veya gelişmişliğin ötesinde bir hastalık olduğunu, sosyoekonomik nedenlerle açıklanacak basit bir hastalık olmadığını göstermektedir (1, 32). Ancak, gelişmişlik düzeyi tedaviye ulaşma imkanını etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde bulunan hastaların yaklaşık yarısının depresyon tedavisine ulaşma imkanının olmasına karşın; düşük gelirli ülkelerde tedaviye ulaşma oranının %10'un altında kaldığı bildirilmiştir (33).

Depresyon tüm yaş gruplarını tehdit eden bir hastalıktır (34). Ancak, en sık görüldüğü yaş 20-30 yaş aralığındadır (35, 36). Ayrıca, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir (37, 38). Depresyonun kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesinin nedenlerinden biri olarak öne sürülen gonadal teoride, kadın hormon seviyelerinin dalgalanmasının etkili olduğu savunulmuştur (39, 40).

Birinci ve ikinci basamak tedavi merkezlerine başvuran kişilerde depresyon prevalansının normal topluma göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (41). Ayrıca, bakım gereken (huzur evi sakinleri vb.) kişilerde riskin arttığı gösterilmiştir (42). Depresyon riskinin diğer tıbbi hastalıklara sahip bireylerde arttığı üstelik kronik rahatsızlıklara eşlik etmesi durumunda mevcut hastalığın da kliniğini olumsuz anlamda etkilediği bulunmuştur (43, 44). Diyabet hastalarında (45), kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde (44), stroke geçirenlerde (46) ve obezite durumunda depresyon riskinin arttığı tespit edilmiştir (47).

Çocukluk çağındaki istismar, ihmal ve kayıp gibi erken yaşam stresi de depresyon için bir diğer risk faktörüdür. Çocukluk çağında travma öyküsü olan bireylerin depresyon riskinin toplumdaki diğer bireylere oranla 2 kattan fazla arttığı bildirilmiştir(48). İşsizlik, ekonomik ve sosyal problemler, yalnız yaşama, hastalık ve kayıp gibi yaşam deneyimlerinin de depresyon riskini arttırdığı tespit edilmiştir (49).

Yaygın görülmesinin yanı sıra tedaviye yanıtın düşük olması, tekrarlayıcı olması, kronik seyretmesi, yeti kaybına neden olması açısından depresyon; yaşam kalitesini önemli oranda düşüren, ciddi sosyo-ekonomik yük oluşturan bir hastalıktır (50, 51). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında depresyonun ekonomik yükünün 83 milyar dolar olduğu bildirilmiştir (52).

2.3 Etiyoloji

Depresyon, etiyolojisinde birden fazla faktörün birlikte rol aldığı kompleks bir hastalıktır. Hatta aynı kişinin farklı depresif epizodlarının altında farklı etiyolojik nedenler olabileceği söylenmektedir (53). Günümüze kadar olan mevcut araştırmalarda kalıtsal, epigenetik, monoamin sistemi, stres, inflamasyon, nöroendokrin, beyindeki yapısal ve fizyolojik değişimler, nöroplastisite, erken dönem travma gibi nedenlerin depresyon etiyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (53, 54). Monoamin eksikliği, hipotalamik-hipofiz-adrenal disregülasyonu, kronik nöroinflamasyon gibi biyolojik mekanizmaların depresyon etiyolojisinde etkili olduğu düşünülse de hastalığın patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır (55).

2.3.1 Monoamin Nörotransmitter Sistemi

Monoamin hipotezi depresyon etiyojisi için en iyi bilinen teodir. Monoamin nörotransmitter sistemi olarak da adlandırılan norepinefrin, serotonin ve dopaminin duygudurum bozukluklarının hem patofizyolojisi hem de tedavisi ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Genellikle uyum içinde çalışan bu üç monoaminin işlev bozukluğu sonucunda duygudurum bozukluğu belirtilerinin birçoğunun oluştuğu varsayılmaktadır (55, 56). Ancak, monoamin hipotezi depresyonun farklı klinik tablolarla kendini göstermesini ve bazı hastaların antidepresanlara cevap vermeyişini açıklamakta eksik kalmaktadır (57).

Bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar merkezi sinir sistemindeki (MSS) 5HT (serotonin) sisteminin depresyondaki önemli rolünü desteklemektedir. Depresyon hastalarının postmortem beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi sonucu bu hastalarda serotonerjik nöronların aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak, postmortem beyin pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında tedavi görmeyen depresyon hastalarının orta beyin ve amigdalada bulunan serotonin taşıyıcılarının (SERT) sayısının hasta olmayan bireylere göre daha az olduğu bulunmuştur (58-61). Remisyonadaki depresyon hastalarının MSS'deki serotonin miktarını azaltan deneysel yöntemlerden (hızlı triptofan tükenmesi) birkaç saat sonra depresif belirtilerinin geri dönmesi serotoninin depresif belirtilerle olan ilişkisini göstermektedir (62). SERT protein geninin (SLC6A4) SERT aktivitesinin düşüklüğüne neden olan 'S aleli' polimorfizmine sahip bireylerin istismar veya ihmal gibi erken yaşam streslerinin depresif etkilerine ciddi ölçüde savunmasız olduğunun gösterilmesi de 5-HT sisteminin depresyondaki rolünü başka bir açıdan desteklemektedir (63).

Bununla birlikte, serotonin seviyelerinin depresyon hastalarında sürekli düşük olduğu da kesin değildir. Örneğin postmortem depresyon hastalarının serotonin seviyelerini ölçen bir çalışmada, serotonin seviyesinin depresyon hastaları ve kontrol grubunda anlamlı ölçüde farklılık göstermediği bulunmuştur (64). Ayrıca, depresyon tanısı olmayan ve intihar girişimleri, saldırganlık davranışları olan dürtüsel kişilerde de serotonin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (65, 66).

Norepinefrin (NE) reuptake inhibitörlerinin antidepresan etkinlik gösterdiği bilinmektedir. NE sisteminin duygudurum üzerine etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (67). Ek olarak, stres durumunda adrenal bezden NE ve kortizol salınımının sempatik aktiviteyi arttırdığı bu durumun da nörotoksik etkisinin olduğu düşünülmektedir (68).

Dopaminin depresyon etiyolojisindeki yerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, primer dopamin metaboliti olan homovalinik asitin (HVA) BOS'taki miktarının depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde düşük bulunduğu gösterilmiştir (69-71). Yapılan bir çalışmada BOS HVA seviyesi ve HAMD skoru arasında pozitif korelasyon olduğu da saptanmıştır (72).

2.3.2 Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Bez Aksı

Kortikotropin salgılayıcı faktör (CRF) ve glukokortikoid salgılanmasını kontrol eden Hipotalamik hipofiz adrenal eksen (HPA) vücudun strese verdiği tepkinin merkezi konumundadır. Bu sistemdeki genetik farklılıkların örneğin glukokortikoid veya CRF reseptörlerinin artışıyla giden durumlarda deney farelerinde anksiyete, duygulanım değişkenliği, depresif belirtilerin olduğu bulunmuştur (73-75).

HPA beyindeki glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla kortizol üretimini baskılayarak strese verilecek nöroendokrin yanıtı düzenler. HPA aksındaki değişim depresyondaki kognitif fonksiyon değişimi ile ilişkilendirilmiştir (76-79). Depresyonda HPA eksen fonksiyonunda hiperaktivite görüldüğü ve feedback döngüsünün yavaşladığı gösterilmiştir (80). Ayrıca, glukokortikoid reseptörlerinin uzun süreli uyarımı kognitif fonksiyonlarla ilişkili olan prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerindeki dentritik atrofiye neden olabileceği gösterilmiştir (81).

Bu sistemin işleyişindeki aksaklıkların bilgi işlem hızı, yürütücü bellek, hafıza gibi bilişsel fonksiyonlardaki değişimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (80, 82). Ancak, yine de kortizolün depresyon hastalarındaki kognitif sekelden doğrudan ne kadar sorumlu olduğu henüz kesinleşmiş değildir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla HPA aksının fonksiyonlarını ve tedaviye cevap vermeyen depresyon hastalarının

kognitif fonksiyonlarının ilişkisinin olabileceğinin incelenmesi, kortizolün depresyondaki kognitif süreçlerle ilişkisinin belirlenmesi için açıklayıcı olabilir (83, 84).

2.3.3 Genetik ve Epigenetik

Depresyon etiyolojisinde genetik faktörlerin etkisi iyi bilinen bir gerçektir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin yaklaşık 3 kat arttığı bulunmuştur (85). İsveç'te yapılan geniş katılımlı bir ikiz çalışmasında, depresyondaki kalıtsal geçiş yaklaşık %37 olarak bulunmuştur (86).

Son zamanlarda yapılan genotipleme çalışmaları sayesinde depresyonun kalıtsal özelliklerinin aile çalışmalarının ötesine geçmesini sağlamıştır. Bu çalışmalar depresyonun çok sayıda gen lokusundan etkilenen poligenetik bir hastalık olduğu ve her bir lokusun kısıtlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. 2019 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 800.000'den fazla hastanın genotipi incelenmiş ve depresyonla ilişkili 102 lokusun olduğu bulunmuştur (87).

Her ne kadar hem aile hem de genotipleme çalışmaları depresyon etiyolojisinde genetik risk faktörlerinin etkisinin olduğunu gösterse de şizofreni, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğundaki genetik geçişin depresyondakinin yaklaşık iki kat kadar yüksek olduğu bulunmuştur (88-91).

Yukarıda söz edilen ikiz çalışmaları depresyondaki genetik geçiş hakkında fikir verici olsa da farklı çalışmalarda monozigot ikizlerinin aynı genotipe sahip olmalarına rağmen farklı fenotipik özellikler gösterdiklerini bildirmektedir (92, 93). Yapılan bir ikiz çalışmalarında, ikizlerin depresyon açısından yaklaşık %50 oranında uyumsuz oldukları bulunmuştur (94). Bu durum bize kalıtsal faktörlerin depresyon etiyolojisini açıklamakta tek başına yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Epigenetik faktörlerin depresyon etiyolojisindeki rolünün gösterilmesi depresyondaki gen farklılıklarının kalıtsal nedenlere indirgenemeyeceğini göstermektedir (95).

Stres ve olumsuz yaşam deneyimleri ile depresyon arasındaki ilişki de iyi bilinen bir gerçektir (96-98). Strese bağlı DNA metilasyonu nedeniyle glukokortikoid reseptörlerinde direnç meydana gelmesi, epigenetik nedenlerin depresyondaki rolünü göstermektedir (99). Yine çocukluk çağı travmaları olan bireylerde ölüm sonrası yapılan incelemeler, bu bireylerde anlamlı epigenetik değişikliklerin olduğunu göstermiştir (100). Depresyon etiyolojisinde hem genetik hem de epigenetik faktörlerin rol oynadığına ilişkin kanıtlar, bize depresyonun depresyona yatkınlıkta karmaşık genetik farklılıklar ve epigenetik faktörlerin birlikte rol aldığını düşündürmektedir (101-104).

2.3.4 Nöroanatomik Nedenler

Yapılan beyin görüntüleme çalışmaları depresyon hastalarında bazı yapısal değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Hipokampus hacminin depresyon hastalarında küçüldüğünü gösteren çalışmalar yapılmıştır (105, 106). Ayrıca, tedavi görmeyen depresyon hastalarındaki hipokampus hacminin tedavi gören hastalarinkinden daha küçük olduğunun gösterilmesi bu bölgenin depresyondaki önemini ve depresyon tedavisinin beyindeki yapısal değişikliklerin geri döndürebileceğini göstermektedir (107, 108). Singulat girus hacminin de depresyon hastalarında küçüldüğü yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (109). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında ise azalmış prefrontal aktivite ve artmış limbik sistem aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (110, 111). Ancak, beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının heterojen olduğu, depresyon ile beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişimlerinin arasındaki ilişkinin henüz tam netlik kazanmadığı da belirtilmektedir (112, 113).

2.3.5 İnflamasyon

İnterferon alfa tedavisi ve tifo aşısı esnasında kanda inflamatuvar belirteçlerinin arttığı ve bu durumla ilişkili olarak depresif belirtilerin görüldüğü gösterilmiştir (114, 115). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda bu hastaların kanlarında inflamatuvar belirteçlerin arttığı üstelik depresyon şiddeti ile bu inflamatuvar belirteçlerin miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (116-118). Çocukluk çağı olumsuz yaşam deneyimi öyküsü olan bireylerde inflamatuvar yanıtın normalden fazla olduğu bulunmuştur (119, 120). Antiinflamatuvar tedavi alan bazı hastalarda depresif semptomların azaldığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır

(121, 122). Yine depresyon hastalarında inflamatuvar hastalık riskinin arttığı ayrıca otoimmün hastalığa sahip bireylerde de depresyon gelişme riskinin fazlaştığı bildirilmiştir (123, 124). Bu çalışmalardan depresyon ve inflamatuvar süreçler arasında, her bir durumun diğerini tetiklediği ve aralarında pozitif bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır.

2.3.6 Nöroplastisite

Nöroplastisite kavramı, beynin çevresel faktörlere uyum mekanizmasını ifade etmektedir. Beyin hücrelerinin farklı şartlara uyum sağlama, öğrenme ve tekrar iyileşmesi sürecinden oluşmaktadır (125). Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü (BDNF) beyin nöroplastisitesi için önemli olduğu keşfedilmiş bir proteindir (126, 127). Yapılan hayvan deneylerinde BDNF'nin ortadan kaldırılmasının depresif davranışlara neden olduğu bulunmuştur (128). Depresyon hastalarında serum BDNF seviyelerinin düşük olduğu (129); ayrıca antidepresan tedavisi sonrası düşen BDNF seviyesinin tekrar yükseldiği görülmüştür (130). Bu bulgular antidepresan etkinin temelinde nöroplastisitenin olabileceğini düşündürmektedir (131, 132).

Sonuç olarak, depresyon patofizyolojisi, klinik seyri, tedavi cevabı son derece heterojenite gösteren bir hastalıktır. Bu heterojenite, hastalığın patofizyolojisini anlamamızı, klinik süreci yönetmemizi, tedavi mekanizmalarını anlamamızı ve tedavinin kendisini zorlaştırmaktadır(133).

2.4 Tedavi

Depresyon tedavisi için farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Kılavuzlar depresyon tedavisi için ilk olarak depresyon şiddetinin ve eşlik eden komorbiditelerin belirlenmesi sonrasında bir tedavi planı oluşturulmasının gerektiğini vurgulamaktadır. Hafif şiddette depresyon için kılavuzların farklı önerileri bulunmaktadır. Hafif depresyon ilk basamakta medikal tedavi gerekmediğini 'tetikte bekleme' adı verilen bir süreliğine hastayı gözlemlemenin uygun olacağını veya egzersiz yapmanın önerildiği kılavuzlar bulunmaktadır. Ancak, bekleme süresinin 2 haftayı geçmemesi gerektiği, semptomların devam etmesi halinde psikoterapiye veya medikal tedaviye geçilmesini önerilmektedir. Orta şiddet depresyon için medikal tedavi, psikoterapi veya her ikisinin kombinasyonu önerilmektedir. Şiddetli depresyonda

ise yine medikal tedavi ile psikoterapi kombinasyonu, antidepresan, antipsikotikler, duyugudurum dengeleyiciler vb. ile güçlendirme, elektrokonvülsiv terapi gibi nöromodülasyon yöntemlerinin eklenmesi önerilmektedir (134-137).

Depresyon tedavisinde kullanılan çoğu medikal tedavi monoamin sistemindeki nörotransmitterlerin miktarını arttırarak etki etmektedir. Monoamin oksidaz inhibitörleri(MAOİ), monoamin oksidaz enziminin aktivitesini engelleyerek monoamin konsantrasyonu arttırır (138). Trisiklik antidepresanlar (TCA) monoamin geri alımını inhibe eder. Her iki grup antidepresan da yan etkileri nedeniyle artık birinci basamak depresyon tedavisinde pek kullanılmamaktadır (139). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) hem etkin olmaları hem de yan etki profillerinin daha güvenli olmaları nedeniyle depresyonun birinci basamak tedavisinde daha sık kullanılmaktadır (135).

Elektrokonvülsiv terapi (EKT) depresyon tedavisinde hızlı etki istenen durumlarda tercih edilir ancak, bilişsel yan etkileri fazladır (140). rTMS'nin depresyon tedavisinde hem tek başına hem de güçlendirme tedavisi olarak etkin olduğu gösterilmiştir (141). Psikoterapi de depresyonda etkin olduğu gösterilen bir diğer tedavi alternatifidir (142, 143).

2.5 Tedaviye Dirençli Depresyon

Klasik anlamda tedaviye direnç kavramı; yeterli doz ve sürede etkin tedavi almasına rağmen hastalık belirtilerinin devam etmesi olarak tanımlanır (144-146). Depresyon tedavisinde, medikal tedavi, nöromodülasyon yöntemleri (EKT, TMS gibi), psikoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleri olmasına karşın depresyon hastalarının yaklaşık %20'lik bir kısmının tedaviye hiç cevap vermediği, yaklaşık %50 kadarının da kısmi yanıt veya rekürrenslerle giden kronik bir süreçle takip edildiği gözlenmektedir (7, 147, 148).

Tedaviye dirençli depresyon (TDD) hastalarının beyin işlevlerinin tedaviye cevap veren hastalardan farklılık sergilediğini ayrıca erken yaşam stresinin tedaviye direnci arttırdığını söyleyen çalışmalar vardır (149-153). Ancak, hangi hasta

gruplarının tedaviye cevap vereceğini, hangilerinin vermeyeceğini öngören etiyolojik veya patofizyolojik farklılıklar çoğunlukla belirsizdir (154).

Klinik uygulamada yaygın görülen bir kavram olmasına karşın pratikte TDD tanısının konulması için kullanılan birden fazla yöntem olduğu gözlemlenmiştir. Standart bir tanı koyma yönteminin olmaması hem bu hasta gruplarına yardımcı olmayı zorlaştırmakta hem de bu amaçla yapılacak klinik araştırmaları kısıtlamaktadır (155, 156).

1997 yılında yapılan bir çalışmada dirençli depresyon için bir evreleme sistemi önerilmiştir (157). Bu çalışmada tedaviye direnç hafiften ağıra doğru 5 farklı evreye ayrılmıştır. Bu sistemde evreleme aşağıdaki gibidir:

- **Evre 1:** en az bir tane etkili bir antidepresanın yeterli dozuna cevap olmaması
- **Evre 2:** evre 1'e ek olarak farklı sınıftan bir antidepresana cevap alınamaması
- **Evre 3:** Evre 2'ye ek olarak TCA grubundan bir antidepresana yanıt olmaması
- **Evre 4:** Evre 3'e ek olarak MAOI grubundan bir antidepresana yanıt olmaması
- **Evre 5:** Evre 4'e ek olarak EKT' ye yanıt olmaması

Bu konudaki genel kanı ise iki farklı grup antidepresandan yeterli doz ve yeterli sürede almasına rağmen fayda görmeyen hastaların tedaviye dirençli depresyon olarak kabul edilmesidir (158, 159).

2007 yılında yapılan klinik bir araştırmaya göre dirençli depresyon hastalarında komorbid anksiyete, komorbid panik bozukluğu ve sosyal fobi, kişilik bozukluğu, intihar riski, melankoli, depresyon şiddeti, hastaneye yatış sayısı, rekürrens sayısı, ileri yaş, ilk antidepresan tedaviye cevap vermeme gibi eşlik eden durumların tedaviye cevap veren hastalara oranla daha fazla eşlik ettiği bulunmuştur (160). 2011 yılında yapılan bir review çalışmasında da hastalığın erken yaşlarda başlaması, uzun süreli hastalık öyküsü, ailede duygudurum öyküsünün olması, kişilik bozukluğu, madde

kullanımı, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik komorbiditeler, düşük düzeyde sosyal etkileşim, negatif sosyal etkileşim gibi durumların da kronik depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (161).

2.5.1 TDD Tedavi Seçenekleri

Genel anlamda tedaviye direnç durumunda iki önemli tedavi stratejisi uygulanmaktadır: ilaç değiştirme ve güçlendirme tedavisi. İlaç değişimi aynı grup veya farklı grup antidepresanlar arasında olabilir. Güçlendirmede ise geniş yelpazede ilaç grubu mevcut tedaviye eklenebilir. İlaç değişiminin avantajı polifarmasiden kaçınmak ve nispeten düşük tedavi maliyeti olabilirken; güçlendirmenin avantajı ise mevcut iyilik halinin daha da iyileşebilmesidir. Benzer şekilde, ilaç değişiminin dezavantajı değişim sonrası ilk ilacın etkisinin kaybolabilmesi; güçlendirme tedavisinin dezavantajı ise genel anlamda daha fazla yan etki ve artan tedavi maliyetidir (9, 135, 162).

Yapılan çalışmalarda SSRI tedavisine yeterli oranda cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda ikinci bir SSRI ile ilaç değişimi yapıldığında hastaların yaklaşık yarısının klinik olarak daha iyi cevap verdiği ve yeni ilacı daha iyi tolere ettiği görülmüştür (163-169). SSRI monoterapisinden TCA'ya geçiş yapılan hastalarda da hastaların değişik oranlarda tedaviden anlamlı fayda gördüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bazı çalışmalarda, TCA geçişi sonrası yan etkilerin arttığı ve tedaviyi tolere edemeyen hastaların olduğu bildirilmiştir (170-172). Mirtazapin, bupropiyon ve venlafaksin gibi ilaçların aralarında bulunduğu ikili monoamin reuptake inhibitörlerine geçişte de TCA'ya geçişte ortaya çıkan rakamlarla benzer oranda fayda gören hastaların olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Benzer şekilde, geçiş nedeniyle yeni ilacı tolere edemeyen hastaların olduğu da görülmüştür (173-179). MAOI inhibitörlerine geçişte nasıl bir klinik etki görülebileceğini araştıran çalışmalarda da geçişten sonra yaklaşık % 45'e varabilen cevap oranlarının olduğu; ancak benzer orana yakın tedaviyi tolere edemeyen hastaların olduğu görülmüştür (163).

SSRI monoterapisine cevap vermeyen hastaların SSRI ve TCA kombinasyon tedavisinden fayda görebileceğini gösteren çalışmalar vardır (180-182). Tetrasiklik antidepresanların ve SSRI kombinasyonunun etkinliğini araştıran çalışmalarda

hastaların SSRI ve tetrasiklik antidepresan kombinasyonundan fayda gördüğünü göstermiştir (183-186).

Atipik antipsikotikler de TDD için denenmişlerdir. Antidepresan ve atipik antipsikotik kombinasyonun nasıl etki göstereceğini araştıran çalışmalarda kombinasyon tedavisinin faydalı olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmuştur (187, 188). Aripiprazol, risperidon, ketiapin, olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin TDD için antidepresanlarla kombinasyonu ile yapılan çalışmalar TDD hastaları için antipsikotiklerin tedavide faydalı olabileceğini göstermiştir. Ancak, yan etki nedeniyle hastaların tedaviyi tolere edememesi gibi risklerin olduğu da anlaşılmıştır (189-200). Lityum kombinasyonu da TDD için araştırılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalarda lityum kombinasyonundan fayda gören hastaların olduğu görülmüştür (201-205).

Ayrıca, kombinasyon tedavisi için tiroid hormonları, dopaminerjik ajanlar (amantadin, pramipeksol, ropinirol), buspiron, metilfenidat, modafinil, lamotrijin, topiramet, S-andenozil-l-metiyonin, omega yağ asitleri, folik asit gibi ilaçlar da çalışılmıştır. Ancak, yeterli kanıt düzeyi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (9, 162).

EKT medikal tedaviye yanıtız durumlarda ve hızlı etkili tedavi gereken durumlarda tercih edilmektedir (206-208). Hızlı etki göstermesi sayesinde intihar riski gibi psikiyatrik acil durumlarda da tercih edilir ve bu konuda etkin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (209-211). TDD hastaları için güçlendirme amacıyla yapılan psikoterapi seanslarının etkinliğini araştıran çalışmalar psikoterapinin de farmakolojik tedavi gibi etkin olabileceğini göstermişlerdir (212-214).

2.6 Transkranial Manyetik Stimölasyon

Transkranial manyetik stimölasyon (TMS), kafa derisine konulan bir koil yardımıyla noninvaziv olarak beyin hücrelerinin elektromanyetik uyarı sayesinde depolarize edilmesi ilkesine dayanan bir yöntemdir. 1985 yılında ağrısız bir yöntemle insan korteksinin uyarılabileceği ve sonrasında primer motor kortekse verilen manyetik uyarı sayesinde kaslarda kasılma ile giden tepki oluştuğu gösterildi. Kasların

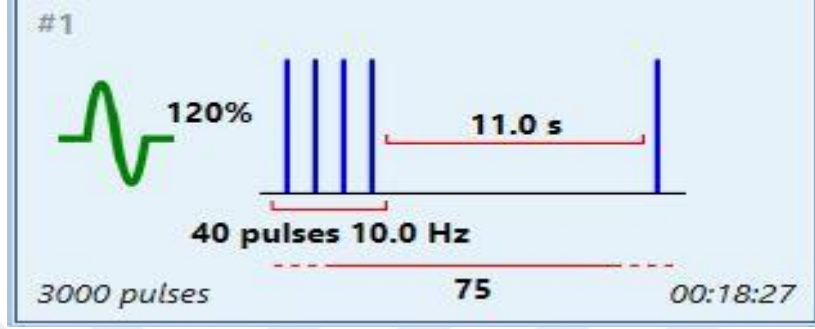
bu şekilde uyarılabileceğinin gösterilmesi bu yöntemin nörofizyolojik araştırmalar için kullanılmasına imkan sağlamıştır (215-217).

TMS cihazı, güç kaynağı, soğutma ünitesi ve bobinden oluşur. Bobinin içerisindeki iletken telden yüksek yoğunluklu ve hızlı değişen elektrik akımı geçer. Hızlı değişen bu elektrik akımı bobinin çevresinde manyetik bir alan meydana getirir. Bobin kafa derisine temas ettiğinde bu manyetik alanın etki ettiği beyin hücrelerinin membranlarında depolarizasyon meydana gelir. Verilen prosedürün tipine göre nörofizyolojik ve davranışsal etkileri ortaya çıkar (218, 219). Yapılan çalışmalar klasik bobinlerde bobinin kafa derisine temas ettiği yüzeyin yaklaşık 2-3 cm altına kadar manyetik alanın iletebildiği görülmüştür. Daha derin beyin alanlarını etkilemek amacıyla farklı bobin dizaynları geliştirilmiştir (220, 221). Uygulanacak manyetik alanın gücü kullanılacak cihazın üretebileceği maksimum güç üzerinden ayarlanır. Klinik uygulamalarda kullanılan manyetik şiddet, kişinin motor uyarılma eşiğine göre belirlenir.

3 tip TMS uyarım tipi bulunmaktadır. Bunlar tek darbeli uyarım, çift darbeli uyarım ve tekrarlayan (repetitif) darbeli uyarımdır. Repetitif TMS (rTMS) uygulamada manyetik uyarı darbeler şeklinde hızlı, seri bir şekilde uygulanır. Bu uygulamadaki darbe serisine 'train', her bir 'train' arasındaki darbe olmayan aralığa da 'intertrain interval' denilmektedir. rTMS uygulamasında darbelerin 1 saniyedeki sayısına frekans denilir. Örneğin, saniyede 1 darbe olduğunda frekans 1 hertz(hz); saniyede 10 darbe olduğunda ise frekans 10 hz olur. 1 hz ve altındaki frekanslar düşük frekans olarak adlandırılırken; 5 hz ve üstündeki frekanslar yüksek frekans olarak adlandırılır. Düşük frekanslı uyarımların beyin hücrelerini inhibe edici özelliğinin olduğu, yüksek frekanslı uyarımların ise eksite (uyarıcı) özelliği olduğu bulunmuştur (10, 15).

Bütün bu değişkenler çeşitli varyasyonlarda rTMS uygulama protokollerinin olmasına neden olmaktadır. rTMS uygulamasındaki değişkenler şunlardır: verilecek manyetik şiddet, toplam darbe sayısı, darbelerin frekansı, her bir 'train'deki darbe sayısı, 'intertrain interval'in süresi. Resim 1'de örnek bir rTMS uygulamasının ekran görüntüsü gösterilmektedir. Bu resimdeki protokolün anlamı şu şekildedir: bu protokolde kişinin motor uyarılma eşiğinin %120 oranında manyetik şiddet

verilmektedir. Toplam darbe sayısı 3000, frekans 10 Hz, her bir ‘train’de 40 darbe, ‘intertrain interval’ denilen dinlenme aralığı ise 11 saniyedir. Yani, cihaz 40 darbe verdikten sonra 11 saniye dinlenip tekrar 40 darbe uygulamaktadır. Bu şekilde 75 tane ‘train’ uygulanmış olur.



Resim 1: Örnek bir rTMS uygulamasının ekran görüntüsü

rTMS uygulamasının sinir hücrelerinde uzun etkili değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. Çalışmalar rTMS uygulamasından sonra sinir hücrelerinde uzun süreli aktivasyon veya inhibisyon meydana geldiğini, nöral plastisitenin etkilendiğini ve bir takım nörobiyokimyasal değişikliklerin olduğunu göstermiştir. Bu bulgular rTMS uygulamasının beyindeki etkisinin uygulamadan sonra bile devam ettiğini göstermektedir (15, 222).

2.6.1 Klinik Kullanımı

TMS uygulamasındaki ilk adımlardan biri kortikal motor eşiğini belirlemektir. Kortikal motor eşik kısaca motor kortekste ki hedef kasta belirli bir uyarılma potansiyeli yapabilecek minimum eşik potansiyeli olarak tanımlanabilir. Her ne kadar kortikal motor eşiğin Elektromiyelografi (EMG) ile belirlenmesi daha doğru sonuçlar verse de pratik uygulamalarda hedef kastaki seğirmelerin görülmesi ile de belirlenebilir. Ancak, bu yöntemde hata payının EMG ile belirlemeye oranla yüksek olduğu, ayrıca EMG yöntemine oranla daha yüksek bir motor eşik belirlendiği gösterilmiştir (223-225). Klinik uygulamalar için en sık kullanılan hedef kas el baş parmak kasıdır. Elin ve baş parmağın beyindeki motor bölgede temsil alanının geniş olması ve kafa derisine nispeten daha yakın olması nedeniyle el baş parmak için olan

motor eşik uyarımının diğer motor alanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (226).

Belirlenmesi gereken bir diğer adım da TMS uygulamasın beynin hangi bölgesini hedef alacağı kararının verilmesidir. Depresyon tedavisi için en sık hedeflenen beyin bölgesi dorsolateral prefrontal kortekstir. Bu bölgenin hedeflenmesinin nedeni klinik çalışmalarda bu bölgenin aktivitesinin depresif hastalarda etkilenmiş olduğunun gözlenmesi ve antidepresan tedavisi sonrasında bu bölgedeki aktivite artışının tekrar normal seviyeye döndüğünün gösterilmesidir. Ayrıca, kafa derisine yakın olduğu için rTMS tedavisinde manyetik alanın bu bölgeye diğer derin beyin dokularından daha fazla etki etme şansının olduğudur (227).

Prefrontal kortekse ait olan ventromedial prefrontal korteks(VMPFC) ve dorsolateral prefrontal korteks(DLPFC) bu konuda önem arz etmektedir (228). Prefrontal korteks kognitif işlemler, duygulanım, sosyal etkileşim gibi fonksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülen beyin bölgesidir ve bu bölgenin işlevlerinin bozulmasına neden olan durumlarda içinde depresyonun da dahil olduğu çeşitli psikiyatrik ve nörolojik rahatsızlıkların geliştiği bilinmektedir (227, 229-231).

Depresyon hastaları ile yapılan ve istirahat halindeki beyin fonksiyonlarını incelen çalışmalarda depresyon hastalarında VMPFC bölgesinde aktivite artışı görülürken, DLPFC bölgesinde aktivite düşüklüğü olduğu görülmüştür (232-234). Ek olarak, remisyona ulaşan depresyon hastalarında ise remisyondan sonra VMPFC bölgesinde aktivite düşüklüğü gözlenirken, DLPFC bölgesinde ise aktivite artışı olduğu gözlemlenmiştir (235, 236). Depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada depresyon hastalarının yürütücü bellek fonksiyonlarını sürdürmek için sağlıklı kontrollere göre daha fazla sinirsel aktivasyona gerek duyduklarının gösterilmesi, depresyon hastalarındaki DLPFC hipofonksiyonunu ve bu bölgenin depresyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (237).

DLPFC' nin klinik olarak tespit edilmesinin birkaç yöntemi mevcuttur. En sık kullanılan ve DLPFC tespiti için pratik olan yöntem, '5 cm kuralı' olarak adlandırılan yöntemdir (238). Bu yöntemle DLPFC, daha önce tespit edilmiş olan motor kortekste motor uyarı eşliğinin belirlendiği noktadan başın anterior tarafına doğru 5 cm kadar ölçerek tespit edilir. 5 cm kuralı anatomik farklılıkları ve kafa büyüklüğünü

göz ardı etmektedir. Bundan dolayı hata payı yüksek olan bir yöntemdir. Ayrıca, 5 cm kuralı ile belirlenen DLPFC bölgesinin Manyetik Rezonans (MR) destekli nöronavigasyon yöntemiyle belirlenen yöntemle göre yaklaşık 2 cm kadar geride kaldığı tespit edilmiştir (239). Bundan dolayı, klinik çalışmalarda 6 veya 7 cm kullanılmaya başlanmıştır (240). Ek olarak, rTMS'nin depresyondaki etkinliğinin yapılan çalışmalarda farklılık göstermesi, '5 cm kuralı'nın DLPFC'yi belirlemedeki başarı oranının görece düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (241-243).

Diğer yöntem Elektroensefalografi (EEG) proplarının yerleştirilmesinde kullanılan '10-20' sisteminde F3 bölgesinin DLPFC'ye denk geldiğini kabul eden yöntemdir. Bu yöntem '5 cm kuralı'na nazaran kafa büyüklüğünden etkilenmese de yine '5 cm kuralı' gibi nöroanatomik farklılıkları göz ardı etmektedir (242, 244). Bu yöntemin 5 cm kuralına göre pratikte kullanımı biraz daha zordur. Bundan dolayı 2009 yılında yapılan bir çalışma F3 bölgesini tespit etmek için bir hesaplama yöntemi önermiştir (245). Ek olarak, yine 2009 yılında MR destekli nöronavigasyon eşliğinde yapılan bir çalışmada F3 bölgesinin '5 cm kuralı'na göre DLPFC'ye daha yakın konumlandığı tespit edilmiştir (246).

Doğruluğu en yüksek ve şu an için altın standart olarak görülen yöntem ise MR destekli nöronavigasyon yöntemi ile DLPFC'yi belirlemektir. Bu yöntem en doğru yöntem kabul edilmekle birlikte, pahalı olması, her merkezde bulunmaması, pratik olmaması ve zaman alması bu yöntemin klinik kullanımını kısıtlamaktadır (247). DLPFC'yi belirlemek için MR destekli nöronavigasyon yöntemi ile '5 cm kuralı'nın kıyaslandığı bir çalışmada bu yöntemle çalışılan hastaların tedavi cevaplarının '5 cm kuralı'nın uygulandığı hastalardan daha iyi olduğunun gösterilmesi bu yöntemin DLPFC belirlemedeki başarısını göstermektedir (243).

2.6.2 Güvenlik

rTMS tedavisi genel anlamda güvenli kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Yaygın görülen yan etkilerinin hafif ve geçici olduğu bilinmektedir (248). 2009 yılında yayınlanan geniş kapsamlı bir kılavuzda, rTMS'nin olası yan etkileri, kontrendike olabileceği durumlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar belirtilmiştir. Kılavuz, MSS hastalıkları, nöbet öyküsü veya nöbet riski oluşturabilecek tedavi kullanımı, bayılma öyküsü, aktif olarak kullanılan beyin implantı ve gebelik açısından hastaların

sorgulanmasını önermektedir. Buna karşın, implant dışındaki durumların rölatif kontrendike olduğu ve olası fayda ve risklerin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğini tavsiye etmektedir (249).

TMS uygulaması sırasında en çok görülen yan etkilerin uygulama bölgesinde lokalize ağrı ve baş veya boyun ağrılarının olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu yan etkilerin geçici olduğu, şiddetli olmadığı ve bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemeyip tedaviyi sonlandıran hasta oranının çok düşük olduğu bildirilmiştir (248, 249). Nöbet, TMS uygulamasının en ciddi yan etkisidir ancak nadir olarak görülür. Bugüne kadar yapılan uygulamalarda yalnızca birkaç vaka bildirilmiştir. Özellikle yüksek frekanslı TMS uygulamasının nöbet riskini artırabileceği gösterilmiştir. Nöbet öyküsü, beyinde lezyon varlığı, nöbet için risk oluşturabilen ilaç kullanımı gibi durumlarda dikkatli olunması gerekmektedir (248, 249). Teorik olarak, TMS uygulaması sırasında ortaya çıkan manyetik alanın dar alanda etkili olması hatta bobinden yaklaşık 70 cm uzaklıktaki mesafelerde bu manyetik alanın sifıra kadar düşmesi nedeniyle gebelik sırasında fetüse bir etkisinin olmadığı söylenir (226, 250).

2.6.3 Depresyonda Etkinliği

1993 yılında rTMS'nin depresyon tedavisi için kullanıldığı vaka raporundan (251) sonra bu uygulamanın depresyonda etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. 1995 yılında 6 hasta ile yapılan bir çalışmada rTMS'nin antidepresan etkilerinin olduğu bulunmuştur (252). Takip eden zamanlarda plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda rTMS'nin depresif şikayetleri düşürmede plasebodan anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştur (238, 253-257). Plasebo kontrollü çalışmaları derleyen meta-analiz çalışmaları da rTMS'nin depresyonda plasebodan üstün olduğunu göstermişlerdir (258-262).

TMS'nin depresyonda etkin olduğunu gösteren çalışmaların çoğunda uygulanan protokolün yüksek frekanslı ve sol DLPFC ye uygulanan protokol olduğu görülmektedir (263). Ancak, sağ DLPFC'ye uygulanan düşük frekanslı protokol ve hem sol hem sağ DLPFC'ye uygulanan protokollerin de depresyon tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (264-266). 2013 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında sağ ve sol DLPFC'ye uygulanan protokoller karşılaştırılmış ve klinik cevabın anlamlı oranda farklı olmadığı bulunmuştur (267).

rTMS protokollerinden bir diğeri de seans sayısıdır. Yapılan çalışmalar rTMS'nin yaklaşık 30 seansa kadar etkinliğini gösterebileceğini göstermiştir. Şu an için birçok merkez depresyon için 30 seans önermektedir (268, 269). Günde bir seans yapılırsa 30 seanslık tedavi 6 hafta sürecektir. Bu durum hızlı yanıt istenen durumlar ve hastaların tedavi uyumu konusunda sorunların artmasına neden olmaktadır. Bu sorun bir günde yapılacak seans sayısının arttırılıp tedavi sürecinin kısaltılması sağlanarak aşılabılır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda bu şekilde hızlandırılmış bir tedavinin nasıl etki göstereceği araştırılmıştır. İlk çalışmalarda çıkan sonuçlar bu şekilde hızlandırılmış rTMS uygulamasının hızlı sonuç verdiği ve önemli yan etkisinin olmadığı yönünde olmuştur (270-272). Hızlandırılmış rTMS protokolünü standart protokolle (günde 1 seans) karşılaştıran çalışmalar da yapılmıştır ve bu çalışmalarda genel klinik cevabın her iki grup için de benzer olduğu bulunmuştur (273-275). Bu durum hızlı yanıt istenen durumlarda ve uzun tedavi sürecini istemeyen hastalarda hızlandırılmış rTMS'nin iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

rTMS uygulamasında kullanılan bobinin de farklılık gösterdiği gözlenmektedir. 'H1 coil' ve 'figüre 8 coil' isminde iki bobin tipi vardır. 'H1 coil'in 'figüre 8 coil'e göre hem daha geniş yüzeyel alanda etki gösterdiği hem de manyetik alanın derin dokulara daha iyi penetre olduğu gösterilmiştir (276). 2019 yılında yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada 'H1 coil' ve 'figüre 8 coil'nin depresyondaki etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada H1 coil'in tedavi cevabının daha iyi olduğu ama remisyon oranlarının her iki bobinde de aynı oranda olduğu bulunmuştur (277).

rTMS'nin akut dönemdeki etkinliği ne kadar sürdürdüğünü diğer bir deyişle uzun dönemde tedavi cevabının kalıcılığını araştırarak çalışmalarda veriler değişkenlik göstermekle birlikte, çoğunlukla tedavi sonrası ilk 6 ayda hastalarının çoğunluğunun iyilik hallerini sürdükleri ayrıca takip eden süreçte tekrar belirti gösteren hastalara yeniden verilen TMS tedavisinden de tekrar fayda gördükleri gözlemlenmiştir (278-282). Ayrıca, tedavi kalıcılığının hastalığının şiddetine, TMS seanslarının sayısına vb. bağlı olabileceği de belirtilmektedir (259).

Uygulama parametrelerinin değişken olması nedeniyle rTMS'nin depresyondaki etkinliği araştıran çalışmalar heterojen sonuçlar vermektedir. Tedavi etkinliğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi rTMS uygulamasına daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilir. Ayrıca, tedavi parametrelerinin hastalara özel olarak ayarlanabilmesi de tedaviden alınacak faydayı arttırabilir. Tedavi parametrelerinin hastalara göre uyarlanabilmesi, hastaların klinik semptomlarına göre gruplandırılarak daha homojen alt grupların belirlenmesi ile kolaylaşabilir. Ayrıca, nöroanatomik, biyokimyasal ve genetik farklılıkların da belirlenerek daha uygun tedavi şemaları uygulanabileceği bildirilmektedir (283).

rTMS'nin hangi hasta gruplarında daha iyi klinik sonuç verdiğini araştıran çalışmalar tedavi cevabının daha iyi olduğu bazı durumların olduğunu göstermiştir. Bu durumlar; genç yaş, şiddetli olmayan depresif epizod, motor eşiğin %100'ünden fazla verilen manyetik şiddet, her seansta 1000'den fazla atım sayısının olması, tedavi süresinin 10 seanstan fazla olması, uygulanacak bölgenin nöronavigasyonla belirlenmesidir. Ayrıca, hastalık şiddetinin fazla olması, mevcut depresif atağın süresinin uzun olması, ileri yaş ve psikotik semptom varlığının ise tedavi cevabını olumsuz etkileyen faktörler olduğu bulunmuştur (284, 285). Ek olarak, kortikal atrofinin de tedavi cevabını olumsuz etkilediğini bununla beraber daha yüksek frekanslı uyarımın tedavi cevabını artırabileceği belirtilmektedir (284).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Deseni ve Yapıldığı Yer

Bu çalışma, gerçek rTMS protokolü ve plasebo alan iki paralel grup arasında yapılan randomize kontrollü tek kör bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların kullandığı mevcut medikal tedavileri çalışma boyunca devam etmiştir. rTMS uygulaması güçlendirme stratejisi olarak katılımcıların mevcut tedavilerine eklenmiştir.

Bu araştırmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı konulan ancak yeterli doz ve sürede kullandığı en az iki antidepresan ilaca rağmen tam remisyona ulaşamamış hastalar kabul edilmiştir. Hastalara rTMS hakkında gerekli bilgiler verilmiş olup hastalardan hem rTMS tedavisi için hem de çalışmaya katılım için yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya toplamda 52 hasta alınmıştır. Araştırmanın yapılması için Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan 2018/8 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne tedavi amaçlı başvuran hastalardan DSM-5 tanı ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı almış olmak.
- Halihazırda etkin dozda ve yeterli sürede antidepresan tedavi almış olmasına rağmen klinik olarak tam remisyona ulaşamamış olması
- 18 yaşından büyük olmak
- Daha önce rTMS tedavisi almamış olmak
- rTMS tedavisine katılmak için yazılı onam vermiş olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak ve bu konuda yazılı onam vermek

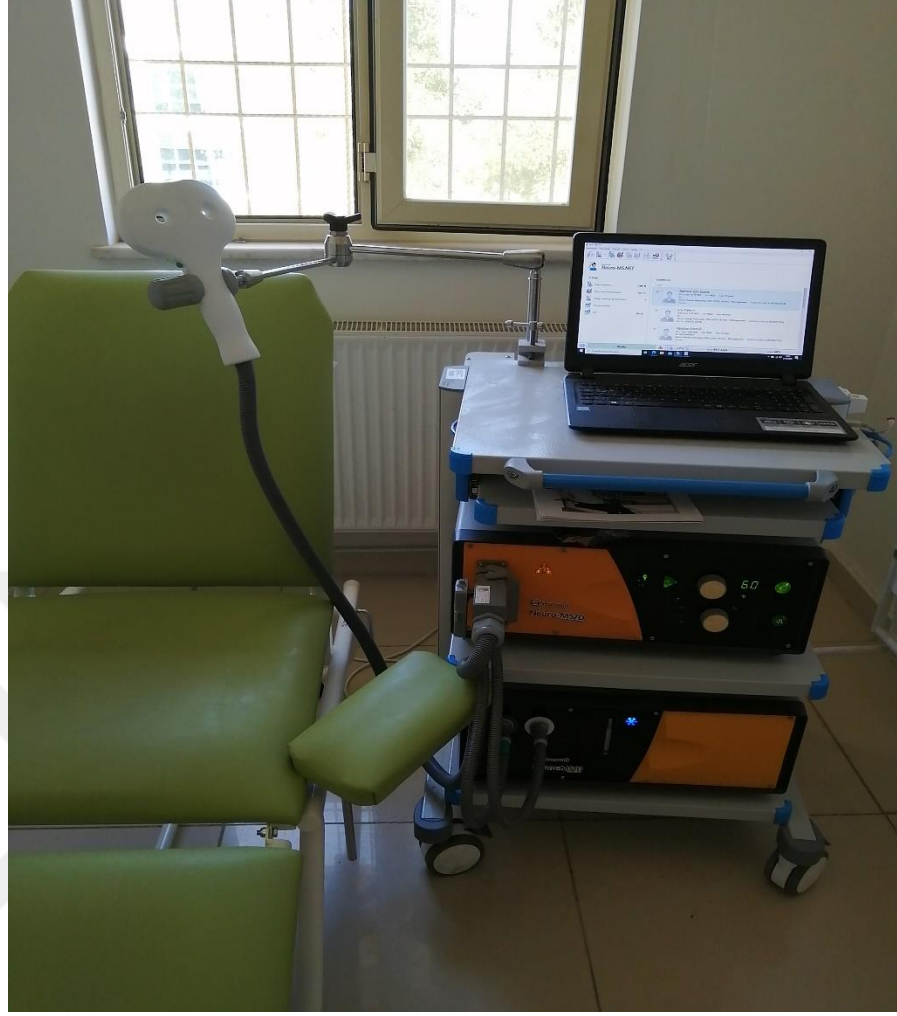
3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Hasta ile iletişim kurulmasına engel olabilecek zeka geriliği, demans vb gibi zihinsel veya bedensel engelin olması
- Aktif psikoz varlığı
- Tedaviye uyumu engelleyecek bir rahatsızlığın olması (ortopedik rahatsızlıklar vb)
- Aktif intihar riskinin bulunması
- Son 6 ay içinde EKT almış olmak
- Tedavi için kontrendike olan durumların varlığı (nöbet riski, implant olması)
- 18 yaş altında olmak
- Daha önce rTMS tedavisi görmüş olmak

3.3 Yöntem

Çalışma Haziran 2019 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne tedavi amaçlı başvuran ve yapılan görüşme sonucu DSM-V tanı ölçütlerine göre Major Depresyon tanısı konulan hastalardan çalışmaya katılma koşulu sağlayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya önce gerçek rTMS protokolü alacaklar dahil edilmiştir. Gerçek TMS protokolü alan 26 kişinin ardından plasebo grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu grubun sayısının 26 olmasının ardından çalışma sonlandırılmıştır.

Çalışma NEUROSOFT (Rusya)-NEURO MS/D marka/model cihazla ve 'figure 8 coil' tipinde bir bobinle gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan rTMS cihazı Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: Çalışmamızda kullanılan rTMS cihazı

Çalışmaya alınan her iki gruba da günde 1 kez olmak üzere toplamda 15 seans rTMS uygulanmıştır. Çalışmaya katılan her iki grubun verileri Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme ölçeği (MADRS) ile toplanmıştır. Her iki grup için tedavinin başında, ortasında ve sonunda olmak üzere HAM-D ve MADRS ölçekleri ile depresyon için tedavi cevapları ölçülmüştür.

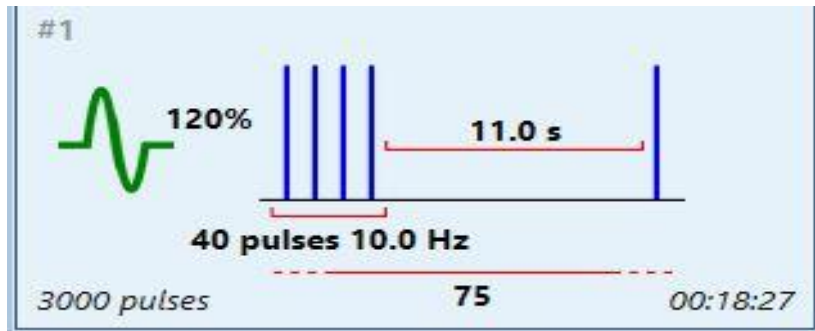
3.3.1 Gerçek rTMS Protokolünün Uygulanması

Tedaviye alınacak her bir katılımcıya rTMS uygulamasının nasıl olduğu, uygulama sırasında nelere dikkat etmeleri gerektiği ve uygulamanın ne kadar süreceği anlatılmıştır.

Ardından motor uyarı eşiğinin belirlenmesi için katılımcıların baskın kullandığı el öğrenilmiş ve karşı beyin tarafındaki motor bölgeye (M1) manuel atımlar verilmeye başlanmıştır. Bu işlem için öncelikle el başparmağın temsil edildiği bölge tespit edildikten sonra baş parmak kaslarından olan ‘Musculus Abductor Pollicis Brevis’ kasılmaları izlenmiş ve seğirme gözle görülmeyecek kadar kayboluncaya kadar manyetik alan şiddeti düşürülmüştür. En son değer motor uyarı eşiği olarak belirlenip verilecek manyetik şiddetin bu değerin %120’si olacak şekilde ayarlanmıştır.

DLPFC bölgesinin belirlenmesi için motor uyarı eşiğinin belirlendiği noktadan kafanın ön tarafına doğru katılımcının kafa büyüklüğüne göre 6 veya 7 santimetre (cm) ölçülerek DLPFC tespit edilmiştir. Verilecek protokol sol DLPFC’ye yüksek frekanslı olacak şekilde planlanmıştır. Verilecek protokolün parametreleri şunlardır:

- Bölge: sol DLPFC
- Şiddet: Motor eşiğinin %120’si
- Frekans: 10 hz
- Her bir seans için toplam atım sayısı: 3000
- rTMS protokolü: 4 saniye sürecek 40 atımdan sonra 11 saniye dinlenme
- Seans süresi: 18 dakika 27 saniye
- Toplam seans sayısı:15 (**Resim:3**)



Resim 3: Çalışmada uygulanan rTMS protokolünün ekran görüntüsü

Seans sırasında katılımcıların hareket ederek bobinin DLPFC bölgesinden kaymaması için özen gösterilmiştir.

3.3.2 Plasebo (sham) TMS Protokolünün Uygulanması

Gerçek rTMS grubu tamamlandıktan sonra plasebo grubu çalışmaya dahil edildi. Plasebo protokolü cihaz bilgisayarından ayarlanarak verildi. Bilgisayar yardımıyla seans gerçek rTMS protokolündeki parametreler aynı iken bobine elektrik akımı verilmeyerek plasebo etkisi oluşturuldu. Atım sırasındaki ses gerçek rTMS uygulamasından daha düşük şiddetteydi. Ancak çalışmaya alınan katılımcılar daha önce rTMS tedavisi almayan kişilerden seçildiği için katılımcıların gerçek rTMS uygulamasındaki ses şiddeti ile aradaki farkı anlamamaları sağlanmış oldu.

3.4 Veri Toplama Araçları

3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcılarla yüz yüze görüşülerek sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Bu formda katılımcının yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, çocuk sayısı, eğitim düzeyi, mesleği, gelir düzeyi, iletişim bilgileri gibi bilgiler doldurulmuştur. Formda ek olarak hastalık tanısı, hastalık süresi, ek hastalık, hastaneye yatış öyküsü, şu an kullandığı tedavi ve geçmişte aldığı tedaviler yer almaktadır.

3.4.2 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) depresyon şiddetini belirlemek için kullanılan ve alınan puan arttıkça hastalık şiddetinin arttığı bir ölçektir. Zaman içerisinde Farklı versiyonları geliştirilmiştir. Çalışmamızda 17 maddeden oluşan versiyon kullanılmıştır. Ölçekten alınan puan 0-7 aralığında olduğunda depresyon olmadığı kabul edilir. 8-13 puan hafif şiddette, 14-18 puan orta şiddette, 19-22 puan ağır şiddette, 23 puan ve fazlası ise çok ağır şiddette depresyon olarak kabul edilir. HAM-D ölçeği 1960 yılından beri kullanılmaktadır (286). Depresyon şiddetini belirlemede çok hassas olduğu kabul edilmektedir (287). Türkiye için geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (288).

3.4.3 Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Depresyon şiddetini değerlendirmede sıkça kullanılan diğer ölçeklerden biri de Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğidir (MADRS) (289). 10 maddeden oluşan bu ölçekte her bir madde 0 ile 6 puan arasında değerlendirilir. Bu 10 madde sırasıyla; görünen keder, ifade edilen keder, içsel gerginlik, uyku, iştah, konsantrasyon, yorgunluk, his kaybı, kötümser düşünceler, intihar düşüncesinin değerlendirilmesinden oluşur. Ölçeğin toplam puanı 60 olup 9 puan altı depresyon olmadığı, 9-17 puan hafif depresyon, 18-34 orta depresyon, 35 puan ve fazlası ise ağır depresyon olarak yorumlanır. Türkiye için geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (290).

3.5 Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada kullanılan ölçeklerle tedavinin başında ve sonundaki ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Başlangıçtaki ölçek puanından %50'den fazla düşüş gözlenmişse bu durum 'tedaviye cevap' olarak, %25-50 arasında bir düşüş olması 'tedaviye kısmi yanıt' olarak, %25'ten az düşüş ise 'tedaviye cevap yok' olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak, HAMD ölçeğinde 8 puan, MADRS ölçeğinde 9 puanın altı 'remisyon' olarak değerlendirilmiştir.

3.6 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel Yöntem: Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki grup arasında test edilmesinde Student T testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan 3 bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Friedmanın iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır. İki bağımlı ölçek arasındaki farkın test edilmesinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Ölçümler arasındaki uyum Intra Class Korelasyon katsayısı ile test edilmiştir.

Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 52 katılımcı alınmıştır. Katılımcıların cinsiyet dağılımı 22 erkek (%42,3), 30 kadın (%57,7) olduğu; gruplara göre dağılımda ise uygulama grubunda 6 (%23,1) erkek ve 20 (%76,9) kadın, plasebo grubunda 16 (%61,5) erkek ve 10 (%38,5) kadın olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet bakımından grupların dengeli dağılmadığı belirlenmiştir ($p=0.005$).

Katılımcıların yaş ortalaması $43,17 \pm 13,53$ iken uygulama grubunun yaş ortalaması $44,8 \pm 14,1$, plasebo grubunun yaş ortalaması ise $41,5 \pm 13,0$ bulunmuştur. Yaş bakımından grupların dengeli dağıldığı gözlenmiştir ($p=0.389$).

Katılımcıların medeni durumlara göre dağılımı evli sayısı 40 (%76,9), bekar sayısı 10 (%19,2), boşanmış sayısı ise 2 (%3,8) olduğu tespit edilmiştir. Medeni halin gruplara göre dağılımına bakıldığında uygulama grubunda evli sayısı 24 (%92,3), bekar sayısı 2 (%7,7) olduğu; plasebo grubunda evli sayısı 16 (%61,5), bekar sayısı 8 (%30,8), boşanmış sayısı 2 (%7,7) olduğu saptanmıştır. Medeni hale grupların dengeli dağılmadığı tespit edilmiştir ($p=0,016$).

Katılımcıların hastane yatış öyküsüne göre dağılımında; hastane yatış öyküsü olanların sayısı 22 (%42) olduğu, hastane yatış öyküsü olmayanların sayısının 30 (%57) olduğu tespit edilmiştir. Hastane yatış öyküsünün gruplara göre dağılımına bakıldığında; uygulama grubunda hastane yatış öyküsü olanların sayısı 8 (%30,8), hastane yatış öyküsü olmayanların sayısı 18 (69,2) iken; plasebo grubunda hastane yatış öyküsü olanları sayısı 14 (%53,8), hastane yatış öyküsü olmayanların sayısı 12 (%46,2) olduğu tespit edilmiştir. Hastaneye yatış öyküsü bakımından gruplar dengeli dağılmıştır ($p=0,092$). Katılımcıların sosyodemografik özellikleri **Tablo:1** ve **Tablo:2**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik verileri

Yaş (Yıl)	N	Ortalama $\pm$ SS
	52	43,17 $\pm$ 13,53
		N (%)
Cinsiyet	Erkek	22 (42,3)
	Kadın	30 (57,7)
Medeni Hal	Bekar	10 (19,2)
	Boşanmış	2 (3,8)
	Evli	40 (76,9)
Hastane Yatış Öyküsü	Var	22 (42,3)
	Yok	30 (57,7)

(SS: Standart Sapma)

Tablo 2: Sosyodemografik verilerin gruplara göre dağılımı

		Grup		P
		Uygulama	Plasebo	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Hastalık Süresi		10,54 $\pm$ 6,11	12,15 $\pm$ 7,26	0,406
Yaş(Yıl)		44,8 $\pm$ 14,1	41,5 $\pm$ 13,0	0,389
		Grup		P
		Uygulama	Plasebo	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	6 (23,1)	16 (61,5)	0,005
	Kadın	20 (76,9)	10 (38,5)	
Medeni Hal	Bekar	2 (7,7)	8 (30,8)	0,016
	Boşanmış	0 (0,0)	2 (7,7)	
	Evli	24 (92,3)	16 (61,5)	
Hastane Yatış Öyküsü	Var	8 (30,8)	14 (53,8)	0,092
	Yok	18 (69,2)	12 (46,2)	

(SS: Standart Sapma, P<0,05)

4.2 Katılımcıların Klinik Özellikleri

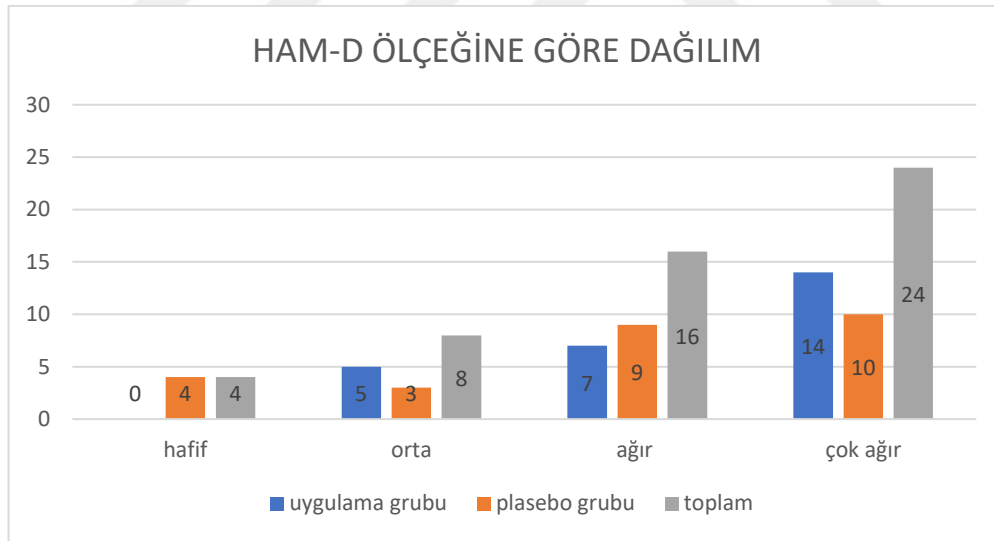
Tedavi öncesi HAM-D ölçeğinin ortalama puanı $21,92 \pm 5,06$ iken MADRS ölçeğinin ortalama puanı $31,31 \pm 7,29$ olduğu bulunmuştur. Tedavi öncesi ölçek puanlarının gruplara göre dağılımı ise uygulama grubunda HAM-D ölçeğine göre 23 ± 5 , MADRS ölçeğine göre 33 ± 7 olduğu bulunmuştur. Plasebo grubunun tedavi öncesi ölçek ortalamaları ise HAM-D ölçeğine göre 21 ± 5 iken MADRS ölçeğine göre 29 ± 7 olduğu bulunmuştur. Hem HAM-D hem de MADRS ölçeğinin tedavi öncesi ortalama puanlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,077$ $p=0,077$). Ölçek puanlarının dağılımı **Tablo:3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Ölçek puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama değerleri

	Tüm katılımcılar		
Ölçek türü	Ortalama $\pm$ SS		
HAM-D ilk	$21,92 \pm 5,06$		
MADRS ilk	$31,31 \pm 7,29$		
	Grup		
	Uygulama	Plasebo	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P
HAM-D ilk	23 ± 5	21 ± 5	0,077
HAM-D orta	17 ± 6	18 ± 8	0,155
HAM-D son	11 ± 7	17 ± 8	0,008
MADRS ilk	33 ± 7	29 ± 7	0,077
MADRS orta	24 ± 9	26 ± 10	0,119
MADRS son	15 ± 11	25 ± 10	0,003

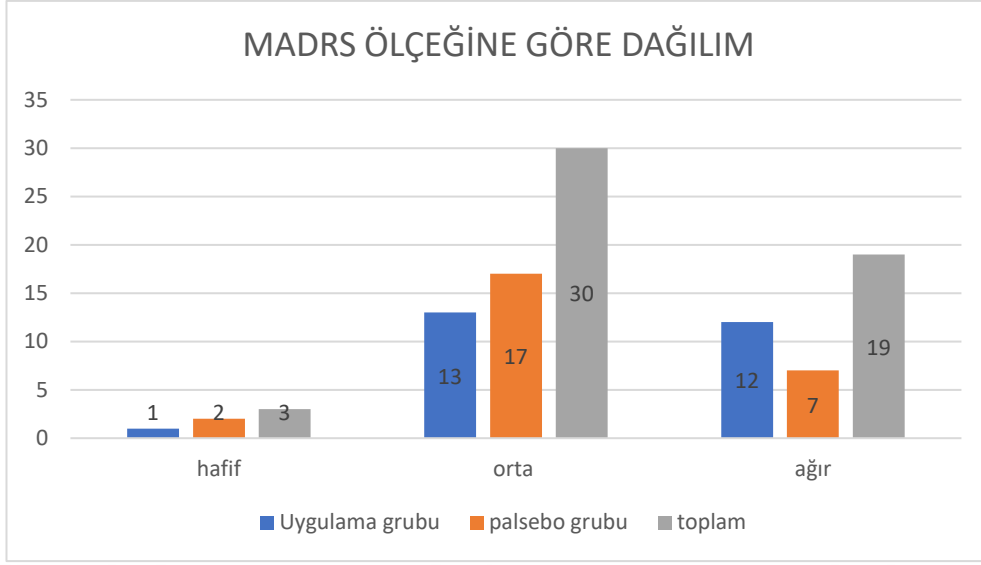
(SS: Standart Sapma, MADRS: Montgomery asberg depresyon ölçeği, HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği, $P < 0,05$)

Katılımcıların hastalık şiddetine göre sınıflandırılması incelendiğinde, HAM-D ölçeğine göre; hafif şiddette 4(%7,7) hasta, orta şiddette 8(%15,4) hasta, ağır şiddette 16 (%30,8) hasta, çok ağır şiddette 24 (%46,1) hasta bulunmuştur. MADRS ölçeğine göre ise hafif şiddette 3 (%5,8) hasta, orta şiddette 30 (%57,7) hasta, ağır şiddette 19 (%36,5) hasta bulunmuştur. Hastalık şiddetinin gruplara göre dağılımında, HAM-D ölçeğine göre uygulama grubunda hafif şiddette 0(%0) hasta, orta şiddette 5(%19,2) hasta, ağır şiddette 7(%26,9) hasta, çok ağır şiddette 14(%53,8) hasta olduğu; MADRS ölçeğine göre uygulama grubunda hafif şiddette 1(%3,8) hasta, orta şiddette 13(%50,0) hasta, ağır şiddette 12(%46,2) hasta olduğu bulunmuştur. Plasebo grubundaki dağılım ise HAM-D ölçeğine göre hafif şiddette 4(%15,4) hasta, orta şiddette 3(%11,5) hasta, ağır şiddette 9(%34,6) hasta, çok ağır şiddette 10(%38,5) hasta olduğu; MADRS ölçeğine göre ise hafif şiddette 2(%7,7) hasta, orta şiddette 17(%65,4) hasta, ağır şiddette 7(%26,9) hasta olduğu tespit edilmiştir. (Şekil:1, Şekil:2)



Şekil 1: HAM-D Ölçeğine göre hastalık şiddeti dağılımı

(HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği)

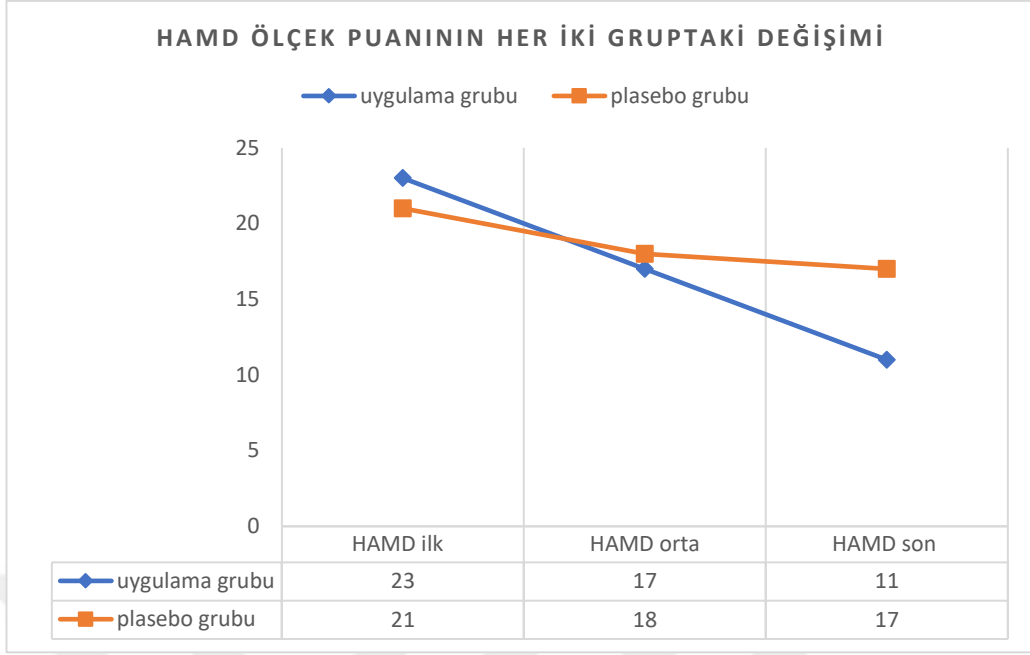


Şekil 2: MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti dağılımı

(MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği)

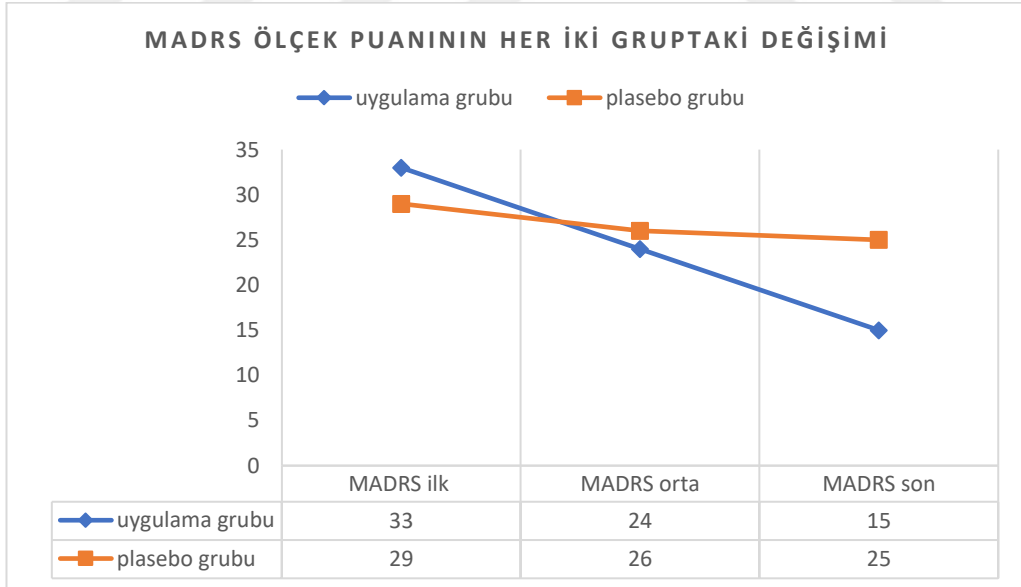
4.3 Tedavi Sonrası Klinik Cevabın Değerlendirilmesi

Tedavi sonrası ölçülen ölçek puanlarına bakıldığında uygulama grubunda HAM-D ölçek puanının 11 ± 7 olduğu, MADRS ölçek puanının 15 ± 11 olduğu bulunmuştur. Plasebo grubundaki tedavi sonrası ölçek puanlarının HAM-D ölçeğine göre 17 ± 8 olduğu, MADRS ölçeğine göre ise 25 ± 10 olduğu tespit edilmiştir. Her iki gruptaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçek puanlarındaki düşüş hem HAM-D ($p=0,001$ $p=0,001$) hem de MADRS ($p=0,001$ $p=0,001$) ölçeklerinde anlamlı oranda düştüğü tespit edilmiştir. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçek puanlarının karşılaştırılmasında ise uygulama grubunun ölçek puanlarındaki düşüşün plasebo grubuna göre hem HAM-D hem de MADRS ölçeklerine göre anlamlı oranda daha fazla düşüş kaydettiği tespit edilmiştir ($p=0,008$ $p=0,003$). (Tablo:3, Şekil:3, Şekil:4)



Şekil 3: HAM-D ölçek puanındaki değişimin uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması

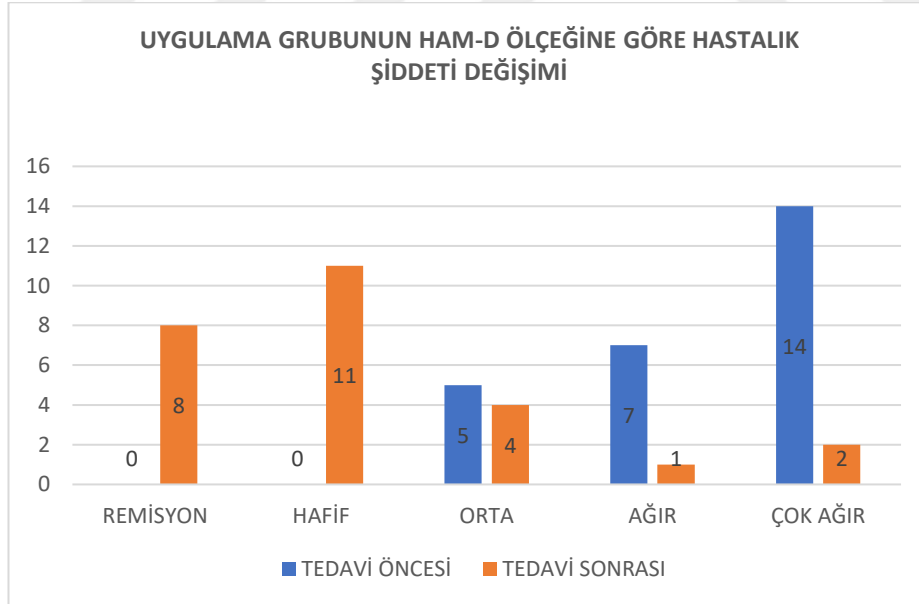
(HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği)



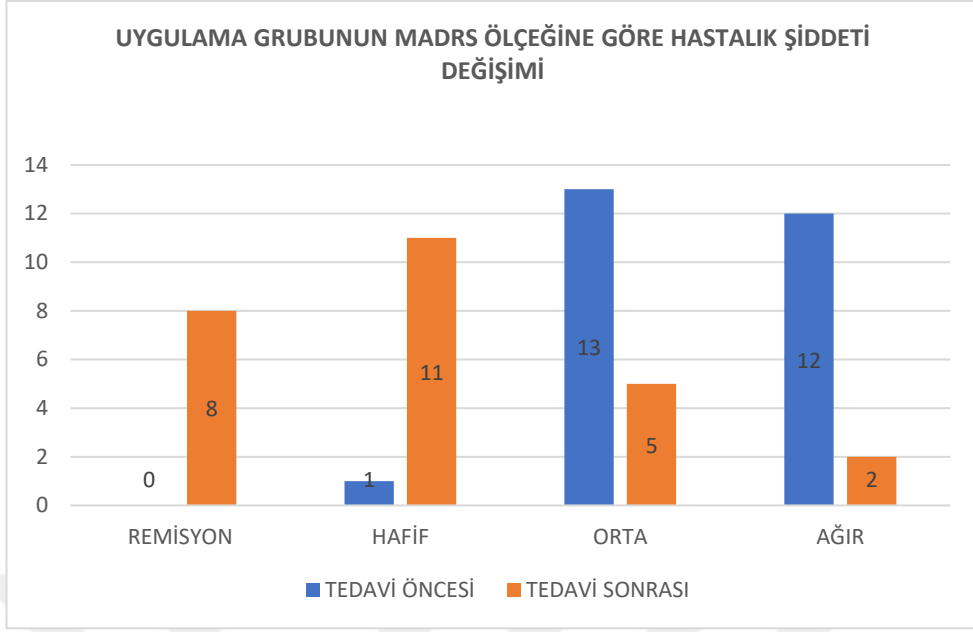
Şekil 4: MADRS ölçek puanındaki değişimin uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması

(MADRS: Montgomery asberg depresyon ölçeği)

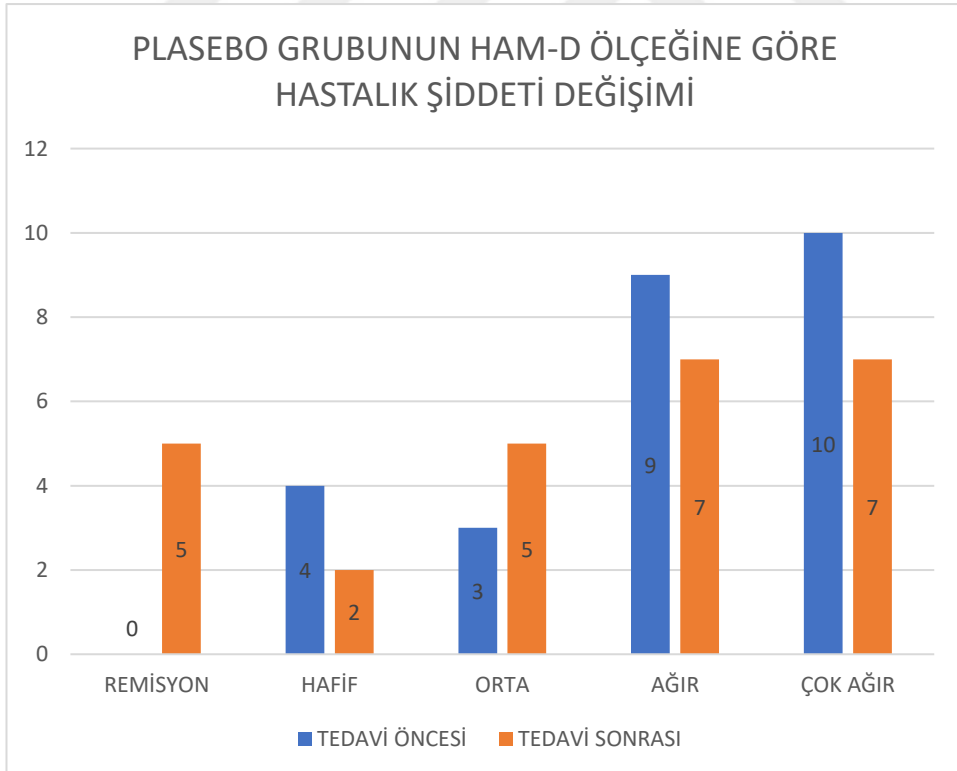
Tedavi sonrası hastalık şiddetinin dağılımı uygulama grubunda HAM-D ölçeğine göre; çok ağır şiddette 2 (%7,7) hasta, ağır şiddette 1 (%3,8) hasta, orta şiddette 4 (%15,4) hasta, hafif şiddette 11 (%42,3) hasta, remisyonda 8 (%30,8) bulunmuştur. Uygulama grubunda MADRS ölçeğine göre tedavi sonrası şiddet dağılımı; ağır şiddette 2 (%7,7) hasta, orta şiddette 5 (%19,2) hasta, hafif şiddette 11 (%42,3) hasta, remisyonda 8 (%30,8) hasta olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası plasebo grubunda hastalık şiddeti dağılımı HAM-D ölçeğine göre; çok ağır şiddette 7 (%26,9) hasta, ağır şiddette 7 (%26,9) hasta, orta şiddette 5 (%19,2) hasta, hafif şiddette 2 (%7,7) hasta, remisyonda 5 (%19,2) hasta olarak bulunmuştur. Plasebo grubunun tedavi sonrası MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti dağılımı; ağır şiddette 5 (%19,2) hasta, orta şiddette 15 (%57,7) hasta, hafif şiddette 3 (%11,5) hasta, remisyonda 3 (%11,5) hasta olarak bulunmuştur. (Şekil:5, Şekil:6, Şekil:7, Şekil:8)



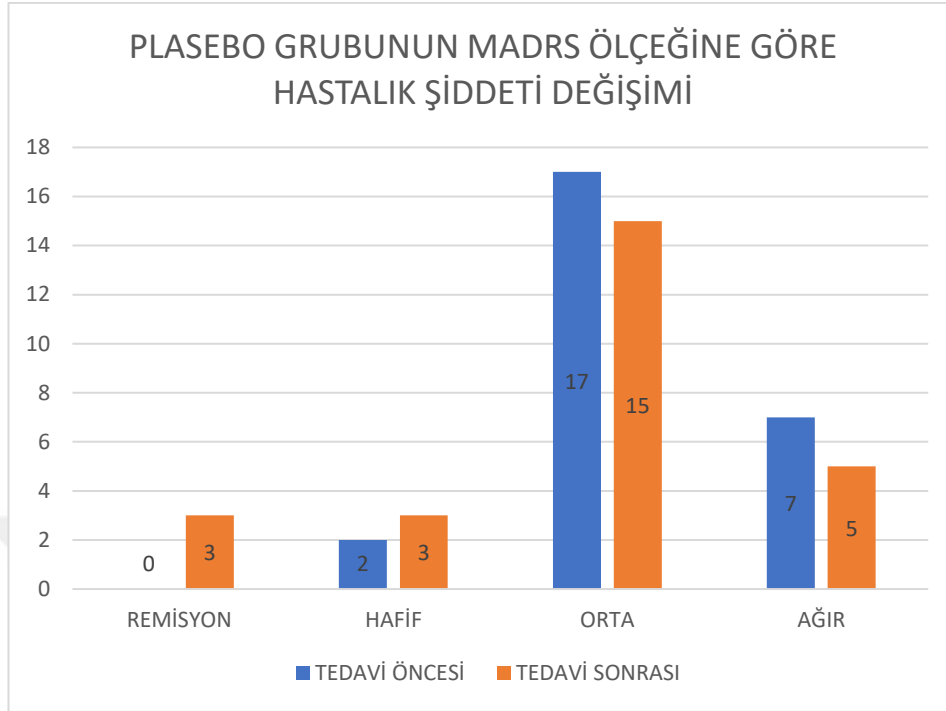
Şekil 5: Uygulama grubunun HAM-D ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi
(HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği)



Şekil 6: Uygulama grubunun MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi
(MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği)



Şekil 7: Plasebo grubunun HAM-D ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi
(HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği)



Şekil 8:Plasebo grubunun MADRS ölçeğine göre hastalık şiddeti değişimi
(**MADRS:** Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği)

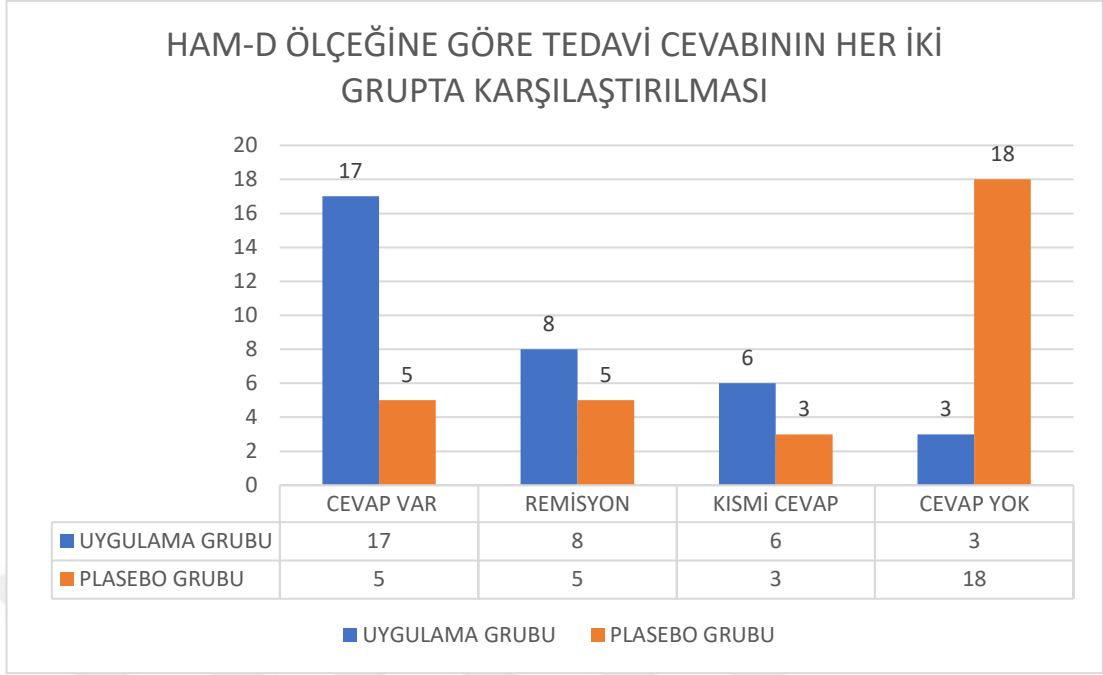
Tedaviye verilen yanıt incelendiğinde uygulama grubunda HAM-D ölçeğine göre tedaviye cevap veren hasta sayısı 17 (%65,4), tedaviye kısmi cevap veren hasta sayısı 6 (%23,1), tedaviye cevap vermeyen hasta sayısı 3 (%11,5) iken MADRS ölçeğine göre tedaviye cevap veren hasta sayısı 17 (%65,4), tedaviye kısmi cevap veren hasta sayısı 4 (%15,4), tedaviye cevap vermeyen hasta sayısının ise 5 (%19,2) olduğu tespit edilmiştir. Plasebo grubunda HAM-D ölçeğine göre tedaviye cevap veren hasta sayısı 5 (%19,2), tedaviye kısmi cevap veren hasta sayısı 3 (%11,5), tedaviye cevap vermeyen hasta sayısı 18 (%69,2) iken MADRS ölçeğine göre tedaviye cevap veren hasta sayısı 3 (%11,5), tedaviye kısmi cevap veren hasta sayısı 3(%11,5), tedaviye cevap vermeyen hasta sayısının ise 20 (%76,9) olduğu tespit edilmiştir. Remisyona ulaşan hasta sayısı incelendiğinde uygulama grubunda HAM-D ölçeğine göre remisyona ulaşan hasta sayısı 8 (%30,8) iken MADRS ölçeğine göre remisyona ulaşan hasta sayısı 8 (%30,8) olduğu bulunmuştur. Plasebo grubunda ise HAM-D

ölçeğine göre remisyona ulaşan hasta sayısı 5 (%19,2) iken MADRS ölçeğine göre remisyona ulaşan hasta sayısı 3 (%11,5) olduğu bulunmuştur. (**Tablo:4, Şekil:9, Şekil:10**)

Tablo 4: Tedavi cevabının gruplara göre dağılımı

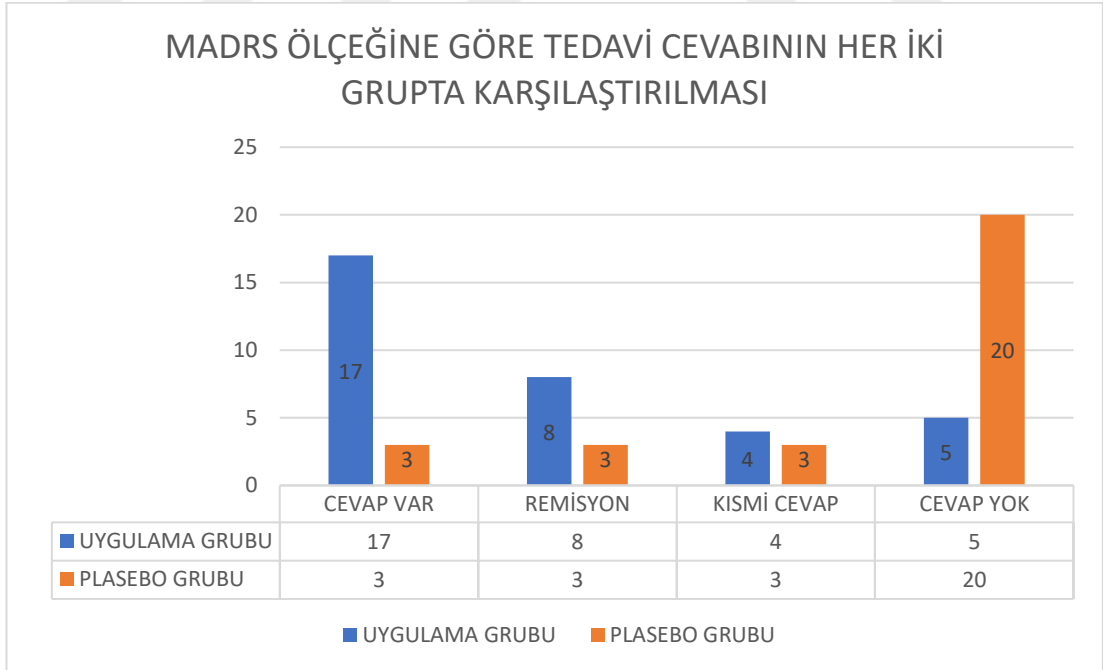
		Grup		P
		Uygulama	Plasebo	
		N (%)	N (%)	
HAM-D tedaviye cevap	Cevap Var	17 (65,4)	5 (19,2)	0,001
	Cevap Yok	3 (11,5)	18 (69,2)	
	Kısmi Cevap	6 (23,1)	3 (11,5)	
HAM-D remisyon	Remisyon	8 (30,8)	5 (19,2)	0,337
	Remisyon Yok	18 (69,2)	21 (80,8)	
MADRS tedaviye cevap	Cevap Var	17 (65,4)	3 (11,5)	0,001
	Cevap Yok	5 (19,2)	20 (76,9)	
	Kısmi Cevap	4 (15,4)	3 (11,5)	
MADRS remisyon	Remisyon	8 (30,8)	3 (11,5)	0,090
	Remisyon Yok	18 (69,2)	23 (88,5)	

(**MADRS:** Montgomery Asberg Depresyon Ölçeği, **HAM-D:** Hamilton Depresyon Ölçeği, **P<0,05**)



Şekil 9: HAM-D ölçeğine göre tedavi cevap oranlarının uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması

(HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği)



Şekil 10: MADRS ölçeğine göre tedavi cevap oranlarının uygulama ve plasebo grubunda karşılaştırılması

(MADRS: Montgomery asberg depresyon ölçeği)

Uygulama grubunda ölçek puanlarındaki düşüş ile katılımcıların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süresi arasında korelasyon olup olmadığına bakılmıştır. Yaş ile HAM-D ve MADRS ölçek puanlarındaki değişim arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur ($p=0,539$ $p=0,716$). Cinsiyet ile ölçek puanları arasında her iki ölçekte de korelasyon olmadığı bulunmuştur ($p=0,220$ $p=0,078$). Aynı şekilde hastalık süresi ile ölçek puanları arasında her iki ölçekte de korelasyon olmadığı bulunmuştur ($p=0,994$ $p=0,899$).

HAMD ve MADRS ölçekleri arasında yapılan korelasyon analizinde ölçekler arasında yüksek uyum olduğu saptanmıştır ($p:0,001$).

5 TARTIŞMA

Çalışmamız sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin TDD hastaları için güçlendirme stratejisi olarak etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi olduğunu göstermiştir. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde sonuçlarımızla uyumlu olan çalışmaların olduğunu ancak çalışma bulgularımızla uyumlu olmayan çalışmaların da olduğunu gözlemledik.

2006 yılında yayınlanan 68 katılımcının alındığı, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek frekanslı rTMS uygulamasının TDD hastalarındaki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı (10 Hz), 1600 atım/seans, %110 MT ve günde bir kez uygulanan 15 seanslık bir tedavi protokolü uygulanmıştır. Çalışma sonunda gerçek rTMS tedavisinin hem tedavi cevabında hem de remisyon oranlarında plaseboya göre anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştur (291).

2008 yılında yayımlanan 45 katılımcının alındığı, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 20 mg Essitalopram tedavisine rağmen şikayetleri devam eden depresyon hastalarına yüksek frekanslı rTMS uygulanmıştır. Çalışmada sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı (8 Hz), %90 MT, 1280 atım/seans ve günde bir kez olmak üzere 15 seanslık tedavi protokolü uygulanmıştır. Tedavi sonunda gerçek rTMS alan grupta plasebo grubuna göre tedavi cevabında hem istatistiksel hem de klinik açıdan anlamlı derecede fark olduğu bulunmuştur (292).

2005 yılında yayımlanan 46 katılımcının alındığı, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada yüksek frekanslı rTMS uygulamasının Amitriptilin kullanan ağır depresyon hastalarına güçlendirme olarak eklenmesinin etkileri incelenmiştir. Çalışmada sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı (5 Hz), %120 MT, 1250 atım/seans ve günde bir kez uygulanan 20 seanslık tedavi protokolü uygulanmıştır. Tedavi sonucunda rTMS uygulamasının hem Amitriptilin'in tedavi cevap süresini kısalttığı hem de tedavi etkinliğini arttırdığı bulunmuştur (293).

2014 yılında yayınlanan 279 katılımcının incelendiği bir meta-analiz çalışması, TDD hastalarında yüksek frekanslı rTMS'nin güçlendirici tedavi olarak etkinliğini

incelemiştir. 7 randomize, plasebo kontrollü çalışmayı derleyen, bu meta-analiz çalışmasında, yüksek frekanslı rTMS uygulamasının mevcut tedavilerinden yeterli fayda görmeyen depresyon hastalarında güçlendirme tedavisi olarak eklenmesinin plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir (294).

2017 yılında yayınlanan 58 katılımcının alındığı bir çalışmada ise yüksek frekanslı rTMS uygulamasının TDD hastalarındaki etkinliği hem klinik olarak hem de beynin fonksiyonel olarak görüntülenmesi ile incelenmiştir. Çalışmada sol DLPFC'ye yüksek frekans (10 Hz), %120 MT, 2000 atım/seans tedavi protokolü uygulanmıştır. Tedavi sonucunda hastalarda anlamlı derecede klinik iyileşme olduğu ve %47 oranında tedavi cevabının olduğu saptanmıştır. Ayrıca, rTMS uygulamasının beyinde fonksiyonel değişikliklere de neden olduğu bildirilmiştir (295).

2004 yılında yayınlanan 19 katılımcının alındığı bir çalışmada rTMS'nin Paroksetin tedavisine güçlendirme olarak eklenmesinin klinik etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada sol DLPFC'ye yüksek frekans (10 Hz), 400 atım/seans, %80 MT ve günde bir kez olmak üzere 10 seans rTMS protokolü kullanılmıştır. Çalışma sonucunda tedavi sonrası tedavi cevabının plasebo grubu ile anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur (296).

2003 yılında 19 hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek frekanslı bilateral rTMS'nin etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada hem sağ hem sol DLPFC'ye yüksek frekans (15 Hz), 1800 atım/seans, %90 MT ve günde bir kez olmak üzere 15 seans şeklinde uygulanmıştır. Tedavi sonrası tedavi cevabının plasebo grubuyla farklı olmadığı bulunmuştur (297).

2007 yılında yayınlanan 127 katılımcıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada rTMS uygulamasının TDD hastalarında güçlendirme tedavisi olarak etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada tedavi protokolü; sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı (10 Hz), 2000 atım/seans, %110 MT, günde bir kez olmak üzere 15 seans şeklinde uygulanmıştır. Tedavi sonrası rTMS uygulamasının plasebo grubundan anlamlı olarak farklı olmadığı bulunmuştur (298).

rTMS uygulamasında değiştirilebilen parametrelerin fazla olması nedeniyle literatürde birbirinden farklı çok sayıda tedavi protokollerinin olduğu

gözlemlenmektedir. Bu farklılıklar nedeniyle tedavi cevapları yüksek derecede değişkenlik göstermektedir. Ek olarak, bu farklılıklar meta-analiz çalışmalarının yapılmasını da güçleştirmektedir. rTMS uygulamasında değişkenlik gösterebilen parametrelerden bazıları şunlardır: sham protokolünün yapılış şekli, uygulama bölgesi ve bu bölgenin belirlenme yöntemi, frekans, uygulanacak manyetik şiddet, seans başına kaç atım yapılacağı, seans sayısı vb.. Ayrıca, tedavinin uygulandığı hastalardaki hastalık şiddeti de tedavi cevabını etkileyebilmektedir.

Çalışmamızdaki katılımcıların tedavi öncesi hastalık şiddetlerinin daha çok ağır şiddette olduğu gözlenmiştir. HAM-D ölçeğine göre tedavi öncesi ağır ve çok ağır hasta sayısı 21 iken tedavi sonrası bu sayı 3'e düşmüştür. Aynı şekilde, MADRS ölçeğine göre tedavi öncesi ağır şiddette olan hasta sayısı 12 iken tedavi sonrası bu sayı 2'ye düşmüştür. Bu bulgular rTMS uygulamasının ağır şiddetteki TDD hastalarında bile etkili olabileceğini göstermektedir. Literatürde bu sonuçlarla uyumlu bir çalışma olduğu görüldü. 2011 yılında yayınlanan bu klinik çalışmada 15 ağır şiddette TDD hastasına uygulanan yüksek frekanslı rTMS tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Çalışmada sol DLPFC'ye yüksek frekanslı (10 Hz), 3000 atım/seans, %120 MT ve günlük bir kez olmak üzere 20 seans rTMS protokolü uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların depresif semptomlarının önemli oranda düştüğü ve hastaların yaşam kalitelerinin de yükseldiği bildirilmiştir (299). Ayrıca, çalışmada uygulanan tedavi protokolünün çalışmamızda kullandığımız protokolle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Literatürde çalışmamıza benzer olan ağır şiddette TDD hastalarıyla yapılan rTMS çalışmalarının sınırlı düzeyde olduğu görüldü.

Çalışmamızda kullandığımız sham protokolünde bobini gerçek uygulama ile aynı bölgeye yerleştirdik. Bilgisayar yardımıyla gerçek uygulamaya benzer atım sayısı, seans süresi ve atım sesi oluşturuldu. Bobine elektrik akımı gitmediği için manyetik alan bobin çevresinde meydana gelmemektedir. Bu sham uygulamamızda çıkan atım sesi gerçek uygulamadan daha düşük şiddette olmaktadır. Katılımcıların daha önce rTMS almamış olanlardan seçilmesi sayesinde katılımcıların aradaki farkı anlamasının önüne geçilmiştir. Kullandığımız sham protokolünde duyu ve yüzeyel sinir uyarımı olmadığı için gerçek uygulamadan bu açıdan farklılaşmaktadır.

İdeal bir plasebo uygulamasının elde edilebilmesi için önerilen yöntemde; bobin gerçek uygulamayla aynı bölgede konumlandırılmalı ancak söz konusu bölgenin altındaki beyin dokusunda herhangi bir fizyolojik etkiye neden olmamalıdır. Aynı zamanda yüzeysel sinir ve kas dokularını etkileyerek gerçek uygulamadakine benzer lokal uyarılmalar yapabilmelidir (300).

Plasebo etkisi için önerilen yöntemlerden biri bobini kafa derisini kaplayacak şekilde değil de 45 derece veya dik açı ile yerleştiren yöntemdir. Bu yöntemde atım sesi, yüzeysel uyarılma gerçek uygulama ile aynı şekildedir. Ancak, bobin altındaki beyin dokusunun gerçek uyarılmaya benzer şekilde az da olsa manyetik alandan etkilenme durumu vardır (301). Bir diğer yöntem ise plasebo çalışmaları için özel olarak üretilmiş, metal bir korumayla manyetik alanı geçirmeyecek şekilde dizayn edilmiş bobinlerle yapılan sham uygulamasıdır. Bu şekildeki plasebo uygulamasının ise yüzeysel uyarılma olmaması sorunu vardır. Bu sorunu da aşmak için bu özel bobinle beraber yüzeysel uyarılmalar için elektrotların da beraber kullanıldığı yöntem şu an için en ideal yöntem olarak kabul edilmektedir (11, 302, 303). Ancak, bu yöntemin de pratik olmaması ve ek maliyet gerektirmesi gibi olumsuz yönleri bulunmaktadır. 2015 yılında yayınlanan bir çalışma, taklit rTMS uygulamasının gerçek rTMS uygulamasına benzetilmesinin zorluğuna dikkat çekmiştir. Aynı zamanda yapılan klinik çalışmalarda taklit rTMS uygulaması koşullarının çoğu zaman göz ardı edildiği belirtilmektedir (304).

DLPFC'nin belirlenme yöntemi de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda motor korteksten (M1) kafanın ön tarafına doğru en az 6 cm ölçülerek DLPFC bölgesi tespit edilmiştir. Bu bölgenin seçilmesinde ilk zamanlardan beri kullanılan ve pratik olan yöntem '5 cm kuralı' kullanılmaktadır. Bu yöntemde M1'den kafanın ön tarafına doğru 5 cm ölçülerek işaretlenen yer DLPFC olarak kabul edilmektedir. Ancak, yapılan çalışmalar bu yöntemin gerçek DLPFC'yi tespit etmekte yanlış sonuçlar verdiğini, bu yöntemde seçilen bölgenin gerçek DLPFC bölgesinden yaklaşık 2 cm geride kaldığını göstermiştir (246). Bu bilgi doğrultusunda çalışmamızda kafa büyüklüğünü de dikkate alarak en az 6 cm ölçerek uygulama bölgesini belirledik. MR destekli nöronavigasyon yöntemiyle belirlenen DLPFC ve '5 cm kuralı' ile belirlenen DLPFC'ye uygulanan aynı protokolda rTMS uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, nöronavigasyonla belirlenen yöntemin tedavi cevabının

daha yüksek olması uygulama bölgesinin belirlenme yönteminin önemini göstermektedir (243).

Çalışmamızda uygulanan rTMS yüksek frekanslı (10 Hz) olup sol DLPFC'ye uygulanmıştır. Literatürdeki birçok çalışmanın da aynı şekilde uygulandığı gözlemlenmiştir (263, 305). Bu yöntemin yanı sıra sağ DLPFC'ye uygulanan düşük frekans ve her iki bölgeye uygulanan (bilateral) yöntemler de bulunmaktadır. Bu yöntemleri kıyaslayan meta-analiz çalışmaları bu 3 yöntem arasında tedavi cevabı açısından fark olmadığını bulmuşlardır (267, 306, 307). Düşük frekansın yüksek frekansa göre nöbet vb. yan etkiler konusunda daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (308, 309).

rTMS uygulamasındaki bir diğer değişkenler ise seans sayısı ve her seansta verilecek atım sayısıdır. Çalışmamız her seansta 3000 atım, 15 seans ve toplamda 45.000 atımdan oluşmuştur. Literatüre bakıldığında bu parametrelerin de çok fazla değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Yakın zamanda 300 hasta ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, atım sayısının tedavi cevabına olan etkisi araştırılmıştır. Yüksek frekanslı grupta seans başına 2000 atım ve 5000 atım alan hastalar karşılaştırılmış ve tedavi cevabının her iki grupta anlamlı düzeyde farklı olmadığı bulunmuştur (310). 2017 yılında yayımlanan bir derlemede, seans başına 1000 atımdan fazla olan uygulamalarda daha iyi tedavi yanıtının olduğu belirtilmiştir (285). Ayrıca, başka bir meta-analiz çalışması seans başına 3000'den fazla atımın tedavi cevabını daha fazla arttırmadığını bildirmiştir (262). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda da kullandığımız 3000 atım/seans sayısının uygun olduğu sonucu çıkarılabilir.

Seans sayısına bakıldığında ilk zamanlarda çalışmaların 10-15 seans yapıldığı son zamanlarda ise 20-30 seanslara kadar çıktığı gözlenmiştir (273, 311). Randomize kontrollü çalışmaları derleyen meta-analiz çalışmaları, TMS tedavisi için 20 seans ve sonrasında klinik cevabın daha iyi olduğunu gösteren bulguların olduğunu ifade etmektedir (262, 312). Ancak, artan seans sayısı hastaların tedaviye uyumunu bozmaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların tedavi uyumunun bozulmaması için 3 haftalık sürede 15 seans verilmesinin uygun olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 15 seans sonunda toplam 45.000 atım uygulanmıştır. Son yapılan çalışmalar maksimum fayda için daha uzun seans sayılarının gerektiğini savunmaktadır. Burada önemli bir sorun TMS etkinliğinde seansların sayısının arttırılması mı yoksa seans başına daha fazla atım vermenin mi daha efektif olacağıdır. Her bir seansta verilen atım sayılarının arttırılması beraberinde bu durumun ne kadar güvenli olacağı endişesini de doğurmaktadır. Ancak, yapılan çalışmalar artan atım sayısının hasta için güvenli olduğunu göstermektedir. Örneğin, 2011 yılında yapılan bir klinik çalışmada her bir seansta 6800 atım (haftalık 34.000 atım) uygulanan hastalarda herhangi bir yeni yan etki olmadan uygulanabileceği gösterilmiştir. Aynı şekilde günlük çoklu seansların hem etkin hem de güvenli olduğunu gösteren başka çalışmalar da yayımlanmıştır (270, 272, 313).

2017 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışma günde 2 kez uygulanan rTMS'nin günde 1 kez uygulanan rTMS'ye oranla daha etkin bulunduğunu bildirmiştir (314). Benzer şekilde, 2018 yılında yapılan günlük tek seans ve günlük 2 seansın karşılaştırıldığı bir çalışmada, günlük 2 seans uygulamanın daha etkin olduğu gösterilmiştir (275). 2018 yılında yayınlanan başka bir çalışma ise iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmektedir (273). Günde 2 seans rTMS uygulamasının daha kısa sürede tedavi cevabı oluşturması, hem tedavi süresinin kısalması hem de konfor açısından hastalar için iyi bir alternatif olacağı sonucuna varılabilir (275).

Çalışmamızdaki tedavi cevap oranı %65, remisyon oranı ise %30 civarında olmuştur. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bu oranların meta-analiz çalışmalarındaki ortalama oranlarının biraz üzerinde olduğunu gözlemledik (262, 294, 315). Çalışmamızın tek kör olmasının bu duruma neden olabileceğini düşünmekteyiz. Katılımcıların tedavi sürecinde uygulayıcı ile pozitif bir bağ kurması, tedavi sürecindeki değerlendirmelerin normal poliklinik hizmetlerinden daha sık aralıklarla yapılması bu duruma neden olmuş olabilir. Çalışmamızda plasebo grubundaki tedavi cevabı %19, remisyon oranı ise %11 olarak bulunmuştur. Bu oranların da meta-analiz çalışmalarındaki ortalama oranların biraz altında olduğunu gözlemledik. Bu duruma da çalışmanın tek kör olmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, çalışmamızdaki katılımcıların hastalık şiddetinin yüksek olmasının da plasebo cevabının düşmesine neden olduğunu düşündürmüştür. 2018 yılında 61 çalışmanın derlendiği (N:1328) bir meta-analiz çalışmasında, genel anlamda TMS'ye plasebo

cevabının yüksek olduğu bulunmuştur (316). Ayrıca, 2009 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında depresyondaki plasebo yanıtının medikal tedaviler içinde genel anlamda yüksek olduğu; bununla birlikte rTMS'nin eklendiği çalışmalarda plasebo yanıtının arttığı sonucuna varılmıştır (317).

Çalışmamızda kadın sayısının erkek sayısından fazla olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında depresyonun kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü, bu bakımdan çalışmamızdaki verilerin literatürle uyumlu olduğu söylenebilir (37).

Çalışmamızda ölçek puanlarındaki düşüşün katılımcıların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süreleri ile aralarında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda ise rTMS cevabının genç hastalarda daha iyi olduğu bildirilmektedir. Bu duruma yaşla beraber kortikal atrofiye artma ve nöroplastisitedeki azalmanın etkisinin olduğu belirtilmiştir (284).

Çalışmamızda kullanılan HAM-D ve MADRS ölçekleri arasında yüksek uyum olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da HAM-D ve MADRS ölçeklerinin tedavi cevabını değerlendirmede uyumlu oldukları bildirilmiştir (318).

Çalışmamızda katılımcıların rTMS uygulamasını iyi tolere ettiklerini gözlemledik. Tedavi sırasında ciddi bir yan etki gözlemlenmedi. Hastaların rTMS uygulamasını genel olarak iyi tolere ettiği görüldü. Gözlemlenen yan etkiler genelde hafif şiddette ve geçici idi. En sık gözlenen yan etkiler hafif baş ağrısı, uygulama bölgesi ve çevresinde karıncalanma, uyuşma hissi olmuştur. Literatüre baktığımızda rTMS uygulamasının iyi tolere edildiği ve çalışmamızdakine benzer şekilde hafif ve geçici yan etkilerin olduğunu gözlemledik (248). Bütün bu bilgiler bize rTMS'nin TDD hastalarında etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı, 15 seans rTMS uygulamasının TDD hastalarında güçlendirme tedavisi olarak etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Ayrıca, rTMS uygulamasının ağır şiddetteki depresyon hastalarında da etkin olabileceğini, bu hastaların hastalık yükünü düşürebileceğini ve yaşam kalitesini arttırabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, rTMS uygulamasındaki değişken parametrelerin fazla olması ideal bir tedavi biçiminin oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarla ideal seans sayısı, frekans, atım sayısı, uygulama bölgesi gibi parametrelerin belirlenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, tedavi cevabının hangi hasta gruplarında daha iyi olacağı, hastalık şiddeti ile tedavi cevabı arasındaki ilişki gibi soruların da ileriki çalışmalarda daha net belirlenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki veriler rTMS uygulamasına verilen akut tedavi cevabını içermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla rTMS uygulamasının uzun dönem tedavi etkinliğini ne kadar koruduğunu belirlenmesi gerekmektedir.

7 KAYNAKLAR

1. 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. *Lancet* (London, England). 2018;392:1789-858.
2. 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 medicine*. 2011;9:90.
3. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatric services* (Washington, DC). 2014;65:977-87.
4. Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018;235:362-7.
5. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatria Danubina*. 2018;30:273-84.
6. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905-17.
7. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:963-71.
8. Hantouche E, Angst J, Azorin JM. Explained factors of suicide attempts in major depression. *J Affect Disord*. 2010;127:305-8.
9. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS drugs*. 2010;24:131-61.
10. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:73-92.
11. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125:2150-206.

12. Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;83:381-404.
13. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*. 1996;348:233-7.
14. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;92:291-303.
15. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2015;58:208-13.
16. Soleimani L, Lapidus KA, Iosifescu DV. Diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Neurologic clinics*. 2011;29:177-93, ix.
17. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed 2013.
18. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*. 2014;152-154:65-75.
19. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of general psychiatry*. 1992;49:809-16.
20. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2002;181:208-13.
21. Penninx BW, Beekman AT, Smit JH, Zitman FG, Nolen WA, Spinhoven P, et al. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): rationale, objectives and methods. *International journal of methods in psychiatric research*. 2008;17:121-40.
22. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*. 2007;27:959-85.

23. Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. 2011;133:76-85.
24. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman AT, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BW. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*. 2014;83:279-88.
25. Wolfersdorf M. [Depression and suicide]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51:443-50.
26. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2014;13:153-60.
27. Hawton K, Casañas ICC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;147:17-28.
28. Kessler RC. The costs of depression. *The Psychiatric clinics of North America*. 2012;35:1-14.
29. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;221:36-46.
30. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Kahl KG, Mitchell AJ, Lin PY, et al. Depression and physical health multimorbidity: primary data and country-wide meta-analysis of population data from 190 593 people across 43 low- and middle-income countries. *Psychological medicine*. 2017;47:2107-17.
31. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34:119-38.
32. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380:2163-96.
33. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet (London, England)*. 2007;370:841-50.
34. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the

World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World psychiatry* : official journal of the World Psychiatric Association (WPA). 2007;6:168-76.

35. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62:593-602.

36. Hirschfeld RM. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:5-9.

37. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA psychiatry*. 2014;71:573-81.

38. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of general psychiatry*. 2009;66:785-95.

39. Oldehinkel AJ, Bouma EM. Sensitivity to the depressogenic effect of stress and HPA-axis reactivity in adolescence: a review of gender differences. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35:1757-70.

40. Solomon MB, Herman JP. Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiology & behavior*. 2009;97:250-8.

41. 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. *The Medical journal of Australia*. 2018;208:175-80.

42. Teresi J, Abrams R, Holmes D, Ramirez M, Eimicke J. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2001;36:613-20.

43. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. 2015;75:577-87.

44. Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatria Danubina*. 2017;29 Suppl 4:770-7.

45. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142 Suppl:S8-21.

46. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016;173:221-31.
47. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obesity research & clinical practice*. 2017;11:1-10.
48. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*. 2012;233:102-11.
49. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301:2462-71.
50. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: a systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of affective disorders*. 2019;242:195-210.
51. Greden JF. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:5-9.
52. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-75.
53. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet (London, England)*. 2018;392:2299-312.
54. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *The Psychiatric clinics of North America*. 2012;35:51-71.
55. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015;69:597-608.
56. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* 4th ed: Cambridge University Press. ; 2013.
57. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37:2331-71.
58. John Mann J, Malone KM, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:576-86.

59. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. Pet imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*. 1999;46:1375-87.
60. Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC, Berga SL, Drevets WC, Hanusa BH, et al. Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study. *Fertil Steril*. 2008;89:685-92.
61. Wang L, Zhou C, Zhu D, Wang X, Fang L, Zhong J, et al. Serotonin-1A receptor alterations in depression: a meta-analysis of molecular imaging studies. *BMC psychiatry*. 2016;16:319-.
62. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 14:11-4.
63. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, NY)*. 2003;301:386-9.
64. Cheetham SC, Crompton MR, Czudek C, Horton RW, Katona CLE, Reynolds GP. Serotonin concentrations and turnover in brains of depressed suicides. *Brain Research*. 1989;502:332-40.
65. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry*. 1982;139:741-6.
66. Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 1995;20:271-5.
67. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2001;6:663-6, 70.
68. Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26 Suppl:S11-6.
69. Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, Scalia-Tomba GP, Thorén P, Träskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1984;69:201-19.
70. Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry*. 1992;31:112-8.

71. Kasa K, Otsuki S, Yamamoto M, Sato M, Kuroda H, Ogawa N. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid and homovanillic acid in depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 1982;17:877-83.
72. Peabody CA, Faull KF, King RJ, Whiteford HA, Barchas JD, Berger PA. CSF amine metabolites and depression. *Psychiatry Res*. 1987;21:1-7.
73. Wei Q, Lu XY, Liu L, Schafer G, Shieh KR, Burke S, et al. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101:11851-6.
74. Wei Q, Fentress HM, Hoversten MT, Zhang L, Hebda-Bauer EK, Watson SJ, et al. Early-life forebrain glucocorticoid receptor overexpression increases anxiety behavior and cocaine sensitization. *Biol Psychiatry*. 2012;71:224-31.
75. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6:463-75.
76. Egeland J, Lund A, Landrø NI, Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, et al. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2005;112:434-41.
77. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*. 2009;66:879-85.
78. Gomez RG, Posener JA, Keller J, DeBattista C, Solvason B, Schatzberg AF. Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1012-8.
79. Gomez RG, Fleming SH, Keller J, Flores B, Kenna H, DeBattista C, et al. The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biol Psychiatry*. 2006;60:472-8.
80. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73:114-26.
81. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18:393-411.

82. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*. 2014;44:2029-40.
83. Morimoto SS, Gunning FM, Kanellopoulos D, Murphy CF, Klimstra SA, Kelly RE, Jr., et al. Semantic organizational strategy predicts verbal memory and remission rate of geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012;27:506-12.
84. Holland JM, Schatzberg AF, O'Hara R, Marquett RM, Gallagher-Thompson D. Pretreatment cortisol levels predict posttreatment outcomes among older adults with depression in cognitive behavioral therapy. *Psychiatry Res*. 2013;210:444-50.
85. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-62.
86. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:109-14.
87. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shiri M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience*. 2019;22:343-52.
88. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*. 2003;60:1187-92.
89. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry*. 2003;60:497-502.
90. Chang Z, Lichtenstein P, Asherson PJ, Larsson H. Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA psychiatry*. 2013;70:311-8.
91. Kendler KS. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1413-25.
92. Cardno AG, Rijsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*. 2002;159:539-45.

93. Wong AH, Gottesman, II, Petronis A. Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Human molecular genetics*. 2005;14 Spec No 1:R11-8.
94. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:10604-9.
95. Peña CJ, Nestler EJ. Progress in Epigenetics of Depression. *Progress in molecular biology and translational science*. 2018;157:41-66.
96. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:837-41.
97. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2015;30:665-80.
98. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;102:139-52.
99. 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. *Nature neuroscience*. 2013;16:33-41.
100. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*. 2009;12:342-8.
101. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:124-37.
102. Kendler KS. Anna-Monika-Prize paper. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:5-9.
103. Lesch KP. When the serotonin transporter gene meets adversity: the contribution of animal models to understanding epigenetic mechanisms in affective disorders and resilience. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2011;7:251-80.

104. Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2013;53:59-87.
105. Schmaal L, Hibar D, Sämann P, Hall G, Baune B, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. 2016.
106. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2011;68:675-90.
107. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell stem cell*. 2018;22:589-99.e5.
108. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:1068-77.
109. Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Höschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:91-9.
110. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156:675-82.
111. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*. 2012;169:693-703.
112. Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of disease*. 2013;52:4-11.
113. Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA psychiatry*. 2017;74:47-55.

114. Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62:207-14.
115. Wright CE, Strike PC, Brydon L, Steptoe A. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. *Brain, behavior, and immunity*. 2005;19:345-50.
116. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229.
117. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1649-55.
118. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2001;58:1081-6.
119. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1630-3.
120. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:1319-24.
121. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367:29-35.
122. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveck A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular psychiatry*. 2006;11:680-4.
123. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;197:372-7.
124. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:227-40.
125. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry Biokhimiia*. 2017;82:237-42.

126. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. 1991;350:230-2.
127. Zhou XF, Chie ET, Rush RA. Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Cranial and Spinal Ganglia. *Experimental Neurology*. 1998;149:237-42.
128. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Molecular psychiatry*. 2010;15:80-92.
129. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar disorders*. 2008;10:95-100.
130. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular psychiatry*. 2014;19:791-800.
131. Castrén E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA psychiatry*. 2013;70:983-9.
132. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;77:317-26.
133. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychological medicine*. 2010;40:1679-90.
134. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Schneider F, Berger M. Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107:700-8.
135. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540-60.
136. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e04.
137. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical

guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S15-25.

138. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature reviews Neuroscience.* 2006;7:295-309.

139. Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? *Handbook of experimental pharmacology.* 2019;250:37-48.

140. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *The Psychiatric clinics of North America.* 2018;41:341-53.

141. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016;9:336-46.

142. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2016;209:460-8.

143. Härter M, Jansen A, Berger M, Baumeister H, Bschor T, Harfst T, et al. [Psychotherapy of depressive disorders: Evidence in chronic depression and comorbidities]. *Der Nervenarzt.* 2018;89:252-62.

144. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depression and anxiety.* 1997;5:154-64.

145. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry.* 2003;53:640-8.

146. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53:649-59.

147. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 16:10-7.

148. Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry.* 2007;164:201-4.

149. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depression and anxiety.* 1999;9:169-74.

150. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169:141-51.
151. Williams LM, Debattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e799.
152. McGrath CL, Kelley ME, Dunlop BW, Holtzheimer PE, 3rd, Craighead WE, Mayberg HS. Pretreatment brain states identify likely nonresponse to standard treatments for depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76:527-35.
153. Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, Kelley ME, McGrath CL, Choi KS, et al. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:533-45.
154. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;84:272-88.
155. Fava M, Davidson KG. DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*. 1996;19:179-200.
156. Treatment-Resistant Mood Disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
157. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9.
158. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52:46-54.
159. Dursun SM. An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2002;12:92-101.
160. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1062-70.
161. Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L. Risk factors for chronic depression--a systematic review. *J Affect Disord*. 2011;129:1-13.

162. Keitner GI, Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *The Psychiatric clinics of North America*. 2012;35:249-65.
163. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1836-55.
164. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57:114-5.
165. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:16-21.
166. Thase ME, Feighner JP, Lydiard RB. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:683-7.
167. Zarate CA, Kando JC, Tohen M, Weiss MK, Cole JO. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry*. 1996;57:67-71.
168. Thase ME, Ferguson JM, Lydiard RB, Wilcox CS. Citalopram treatment of paroxetine-intolerant depressed patients. *Depression and anxiety*. 2002;16:128-33.
169. Calabrese JR, Lonnberg PD, Shelton MD, Thase ME. Citalopram treatment of fluoxetine-intolerant depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:562-7.
170. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1161-72.
171. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Kelly KE, Iacoviello BM, Worthington JJ, et al. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:35-9.
172. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of general psychiatry*. 2002;59:233-9.
173. Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:413-20.

174. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England journal of medicine*. 2006;354:1231-42.
175. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to Bupropion in Fluoxetine-Resistant Major Depressive Disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2003;15:17-22.
176. Wan DD, Kundhur D, Solomons K, Yatham LN, Lam RW. Mirtazapine for treatment-resistant depression: a preliminary report. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28:55-9.
177. Sáiz-Ruiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1129-34.
178. de Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, Blier P, Bakish D. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19:401-6.
179. Mitchell PB, Schweitzer I, Burrows G, Johnson G, Polonowita A. Efficacy of venlafaxine and predictors of response in a prospective open-label study of patients with treatment-resistant major depression. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20:483-7.
180. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1372-4.
181. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2002;22:379-87.
182. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jr., Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Archives of general psychiatry*. 1991;48:303-7.
183. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology*. 2002;161:143-51.

184. Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:338-43.
185. Carpenter LL, Jolic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:45-9.
186. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002;51:183-8.
187. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166:980-91.
188. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975-81.
189. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C, et al. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:112-22.
190. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1326-30.
191. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2004;16:189-94.
192. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:256-9.
193. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2505-13.
194. Risperidone for Treatment-Refractory Major Depressive Disorder. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147:593-602.

195. Dorée JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current medical research and opinion*. 2007;23:333-41.
196. Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord*. 2009;117:116-9.
197. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology*. 2006;187:511-4.
198. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:131-4.
199. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1289-97.
200. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*. 2006;23:364-72.
201. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:935-40.
202. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:380-3.
203. Hoencamp E, Haffmans J, Dijken WA, Huijbrechts IP. Lithium augmentation of venlafaxine: an open-label trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20:538-43.
204. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19:427-34.
205. Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:119-27.

206. American Psychiatric A. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd). <http://psychiatryonlineorg/guidelinesaspx>. 2009.
207. Folkerts HW, Michael N, Tölle R, Schonauer K, Mücke S, Schulze-Mönking H. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression -- a randomized study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1997;96:334-42.
208. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *The Psychiatric clinics of North America*. 1991;14:905-23.
209. Patel M, Patel S, Hardy DW, Benzies BJ, Tare V. Should electroconvulsive therapy be an early consideration for suicidal patients? *J ect*. 2006;22:113-5.
210. Brådvik L, Berglund M. Long-term treatment and suicidal behavior in severe depression: ECT and antidepressant pharmacotherapy may have different effects on the occurrence and seriousness of suicide attempts. *Depression and anxiety*. 2006;23:34-41.
211. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162:977-82.
212. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164:739-52.
213. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2000;177:440-6.
214. van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L, Ruhe HG, Peeters F. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychological medicine*. 2019;49:366-79.
215. Hess CW, Ludin HP. [Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*. 1988;19:209-15.
216. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*. 1985;1:1106-7.
217. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*. 2007;68:484-8.

218. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;91:79-92.
219. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8:10-25.
220. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:1202-12.
221. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6:1-13.
222. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*. 2017;10:1-18.
223. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:142-7.
224. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:559-80.
225. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement*. 1999;52:97-103.
226. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:858-82.
227. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural brain research*. 2009;201:239-43.
228. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology*. 2004;72:341-72.
229. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal

subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2015;77:285-94.

230. Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*. 2012;76:1057-70.

231. Watanabe M. [Emotional and Motivational Functions of the Prefrontal Cortex]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. 2016;68:1291-9.

232. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1992;12:3628-41.

233. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1994;36:381-8.

234. Galynker, II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1998;39:608-12.

235. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50:171-8.

236. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*. 2000;48:830-43.

237. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehericy S, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005;26:860-9.

238. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet (London, England)*. 1996;348:233-7.

239. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40:27-36.

240. Bradfield NI, Reutens DC, Chen J, Wood AG. Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the

standard reference position. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2012;46:232-9.

241. 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;67:507-16.

242. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. Biol Psychiatry. 2001;50:58-61.

243. 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;34:1255-62.

244. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain topography. 2003;16:95-9.

245. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. Brain Stimul. 2009;2:50-4.

246. Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson R, Daskalakis ZJ. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. Brain Stimul. 2009;2:234-7.

247. Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance Between BeamF3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. Brain Stimul. 2015;8:965-73.

248. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. 2018;26:189-92.

249. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120:2008-39.

250. Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. Bioelectromagnetics. 2006;27:156-8.

251. 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;8:361-5.
252. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6:1853-6.
253. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1752-6.
254. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1440-6.
255. Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999;187:114-7.
256. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000;47:332-7.
257. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*. 2000;47:314-24.
258. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:477-89; quiz 89.
259. Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depression and anxiety*. 2015;32:193-203.
260. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2009;39:65-75.

261. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:873-84.
262. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological medicine*. 2014;44:225-39.
263. Garnaat SL, Yuan S, Wang H, Philip NS, Carpenter LL. Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2018;41:419-31.
264. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological medicine*. 2010;40:1789-95.
265. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological medicine*. 2013;43:2245-54.
266. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2017;74:143-52.
267. Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res*. 2013;210:1260-4.
268. Brunelin J, Poulet E, Boeuvé C, Zeroug-vial H, d'Amato T, Saoud M. [Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review]. *Encephale*. 2007;33:126-34.
269. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, Holtzheimer PE, Pavlicova M, Lisanby SH, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*. 2011;28:973-80.
270. Holtzheimer PE, 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depression and anxiety*. 2010;27:960-3.

271. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ect*. 2011;27:18-25.
272. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MP, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord*. 2015;173:216-20.
273. Schulze L, Feffer K, Lozano C, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, et al. Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression. *Brain Stimul*. 2018;11:327-36.
274. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:1565-72.
275. Modirrousta M, Meek BP, Wikstrom SL. Efficacy of twice-daily vs once-daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:309-16.
276. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: Coil design and neuroanatomical variability considerations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019.
277. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2019;114:113-9.
278. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals--preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002;51:687-90.
279. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimiento PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1524-8.
280. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, et al. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:930-4.

281. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul.* 2010;3:187-99.
282. 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. *Depression and anxiety.* 2012;29:883-90.
283. Cocchi L, Zalesky A. Personalized Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018;3:731-41.
284. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. *Encephale.* 2012;38:360-8.
285. Beuzon G, Timour Q, Saoud M. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *Encephale.* 2017;43:3-9.
286. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1960;23:56-62.
287. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry.* 2004;161:2163-77.
288. Yazici M, Demir B, Tanriverdi Taskintuna N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1998;9:114-7.
289. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1979;134:382-9.
290. Ozer SK, Demir B, Tugal O, Kabakci E, Yazici M. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale: Interrater validity and reliability study. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;12:185-94.
291. Avery DH, Holtzheimer PE, 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2006;59:187-94.
292. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41:41-7.

293. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:162-6.
294. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:342.
295. Richieri R, Jouvenoz D, Verger A, Fiat P, Boyer L, Lançon C, et al. Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:1051-5.
296. Poulet E, Brunelin J, Boeuvre C, Lerond J, D'Amato T, Dalery J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2004;19:382-3.
297. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychological medicine*. 2003;33:33-40.
298. Herwig U, Fallgatter AJ, Höppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007;191:441-8.
299. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: a prospective 4-week naturalistic trial. *J Affect Disord*. 2011;130:312-7.
300. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry*. 2000;47:325-31.
301. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*. 2001;49:460-3.
302. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Ulivelli M, Bartalini S, Miniussi C, et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol*. 2007;118:709-16.
303. Mennemeier M, Triggs W, Chelette K, Woods A, Kimbrell T, Dornhoffer J. Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp. *Brain Stimul*. 2009;2:168-73.

304. Duecker F, Sack AT. Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in psychology*. 2015;6:210.
305. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ontario health technology assessment series*. 2016;16:1-66.
306. Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry*. 2018;9:413.
307. Chen JJ, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2014;219:51-7.
308. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60:447-55.
309. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:543-51.
310. Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C, et al. A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimul*. 2020;13:145-52.
311. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79.
312. Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2017;41:75-84.
313. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15:286-97.

314. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, et al. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *J ect*. 2017;33:190-7.
315. 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;29:587-96.
316. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, Carvalho AF, Padberg F, Fregni F, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:105-13.
317. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4:e4824.
318. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2020;15:e0229381

8 EKLER



EK 1:

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın adı: 'Dirençli Depresyonda Repetitif transkranial manyetik stümilasyonun semptomlar düzeyinde etkinliği'

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar istediniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı 'Dirençli Depresyonda Repetitive transkranial manyetik stümilasyonun semptomlar düzeyinde etkinliğinin araştırılması

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için size daha önce Major Depresyon tanısı konulmuş olmalıdır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Yrd. Dr. Gülçin Elboğa veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından size Transkranial Manyetik Stümilasyon(TMS) işlemi uygulanacak ve Erişkin psikiyatrisinde kullanılan klinik ölçek sorularına yanıt vermeniz istenecektir. Transkranial manyetik stimülasyonda, geniş bir elektromanyetik halka, alnınıza doğru başınızın ön kısmına yerleştirilir. TMS'de kullanılan mıknatıs beynin, ruh halinin ve depresyonun kontrol edilmesinde rol oynayan bölgesindeki hücreleri, acısız elektrik akımıyla uyarır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Yaygın yan etkiler

- Baş ağrısı
- Kafa derisinin uyarı yapılan bölümünde rahatsızlık
- Yüz kaslarında sızlama, spazm ya da seyrime
- Hafif sersemlik
- Tedavi sırasında gürültülerden rahatsızlık

Yaygın olmayan yan etkiler

- Kasılma
- Nöbet geçirme
- Tedavi sırasında yeterli koruma olmaması sonucu duyma kaybı

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ve besin yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3606060 (76362) no.lu telefondan Yrd.Doç.Dr.Gülçin Elboğa'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmacının sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmacının izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN	İMZASI
---	--------

ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



EK 2:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı-soyadı:

Protokol No:

Yaş/Cinsiyet:

Medeni durum:

Eğitimi düzeyi:

Meslek:

Gelir düzeyi:

Adres:

Tel:

ANAMNEZ

Tanı:

Hastalık Süresi:

Ek Hastalık:

Hastane Yatış:

Mevcut Tedavi:

Geçmiş Tedaviler:

EK 3:

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAM-D)

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

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

3) İntihar

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

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

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

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağılı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağılıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 4:

MONTGOMERY VE ASBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (MADRS)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- 0: Kederli değil
- 1
- 2: Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- 3
- 4: Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- 5
- 6: Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da

yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- 0: Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- 1
- 2: Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- 3
- 4: Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- 5
- 6: Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGINLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- 0: Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- 1
- 2: Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- 3
- 4: Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- 5
- 6: Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- 0: Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- 1
- 2: Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- 3
- 4: Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

- 5
- 6: İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- 0: Normal ya da artmış iştah.
- 1
- 2: İştah biraz azalmıştır.
- 3
- 4: İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- 5
- 6: Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- 0: Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- 1
- 2: Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- 3
- 4: Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- 5
- 6: Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- 0: Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- 1
- 2: Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- 3
- 4: Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- 5
- 6: Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- 0: Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- 1
- 2: Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- 3
- 4: Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- 5
- 6: Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- 0: Kötümser düşünceler yoktur.

- 1
- 2: Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- 3
- 4: Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- 5
- 6: Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- 0: Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- 1
- 2: Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- 3
- 4: Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıkır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- 5
- 6: Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

EK 5:

ETİK KURUL ONAY FORMU

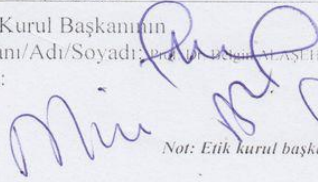
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dirençli Depresyonda Repetitive transkraniyal manyetik stimülasyonun semptomlar düzeyinde etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	8

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Gülçin Elboğa
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Diğer ise belirtiniz :
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TÜRK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPÖR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
FRL ENDİ RLE N DİGE R BEL GEL	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: 
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dirençli Depresyonda Repetitive transkraniyal manyetik stimülasyonun semptomlar düzeyinde etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	8

KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER	☐
	Karar No:2018 /8	Tarih: 18.01. 2018

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Recep TÜRK	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

