

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON
HASTALARINA UYGULANAN TEKRARLAYICI
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN
ETKİNLİĞİNİN AĞRI ALGISI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. UTKAN BORAN AŞIK

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ İREM EKMEKCİ ERTEK

ANKARA
ŞUBAT 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON
HASTALARINA UYGULANAN TEKRARLAYICI
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN
ETKİNLİĞİNİN AĞRI ALGISI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. UTKAN BORAN AŞIK

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ İREM EKMEKCİ ERTEK

ANKARA
ŞUBAT 2021

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Utkan Boran AŞIK
Baba Adı	Hasan Hüseyin
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 07.06.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	2015-09-0169
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 (dört) Ay: 8 (sekiz)
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON
HASTALARINA UYGULANAN TEKRARLAYICI TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİNİN AĞRI ALGISI İLE İLİŞKİSİ

JÜRİ KARARI:

*Oy birliği ile baskı buluncular
tezi kabul edilmiştir.*

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

[Signature]
Prof.Dr. Selçuk CANDANSAYAR
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
PSIKİYATRİ A.D.
Diploma No : 88-AA-039
Dip. Teselli No: 47048

ÜYE

[Signature]
Prof. Dr. B. Çelebi

[Signature]
G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
A.D.
Öğretim Üyesi
Dip. No: 216

ÜYE

[Signature]
Prof. Dr. A. ROZKURT
G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
A.D.
Dip. Teselli No: 48410

TEŞEKKÜR

Merhum Prof. Dr. Mustafa Ender TANER'in anısına saygıyla...

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKÇİ ERTEK'e;

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'mızın öğretim elemanları Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL, Prof. Dr. Zehra ARIKAN, Prof. Dr. Behçet COŞAR, Prof. Dr. Selçuk CANDANSAYAR, Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU, Prof. Dr. Selçuk ASLAN, Prof. Dr. Rukiye Filiz KARADAĞ, Öğr. Gör. Dr. Melike KÜÇÜKKARAPINAR ve Öğr. Gör. Dr. Muhammed Hakan AKSU'ya;

Klinikte beraber görev yaptığım tüm meslektaşlarıma;

rTMS uygulamalarından sorumlu hemşiremiz Aycan KAYALAR'a, istatistik çalışmaları konusunda yardımcı olan psikoloğumuz Çisem Hayriye UTKU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm hemşirelerimize, hasta bakıcılarımıza, personellerimize, sekreterlerimize;

Hayatımı anlamlı kılan sevgili eşim Refika YAMANEL AŞIK, annem Münevver AŞIK, babam Hasan Hüseyin AŞIK, ağabeyim Barış AŞIK, yeğenlerim İmge AŞIK ile Tuna AŞIK ve anneleri Fatma Yasemin AŞIK'a sonsuz teşekkür ederim.

UTKAN BORAN AŞIK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Majör Depresyonun Tarihçesi.....	3
2.2. Majör Depresyonun Epidemiyolojisi	3
2.3. Majör Depresyonun Etiyolojisi.....	4
2.3.1. Genetik Etkenler	5
2.3.2. Biyolojik Etkenler.....	6
2.3.3. Psikososyal Etkenler	10
2.4. DSM-5'e Göre Majör Depresyonun Tanı Kriterleri	12
2.5. Majör Depresyonun Kliniği ve Seyri	13
2.6. Tedaviye Dirençli Majör Depresyon.....	15
2.7. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)	15
2.8. TMS'nin Depresif Bozukluklarda Kullanımı	17
2.9. TMS'nin Diğer Kullanım Alanları.....	19
2.10. TMS'nin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri.....	19
2.11. Ağrı	20
2.12. Ağrının Fizyolojisi	21
2.13. Ağrının Bileşenleri	22

2.14. Ağrının Sınıflandırılması	22
2.15. Depresyon-Ağrı Birlikteliği	23
2.16. Depresyon ve Ağrıyı Birlikte İnceleyen rTMS Çalışmaları	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	35
3.2. Araştırmanın Örneklemi	35
3.3. Katılımcılar için Dahil Edilme Kriterleri:	35
3.4. Katılımcılar için Dışlama Kriterleri:	35
3.5. Etik Açıklamalar	36
3.6. Çalışmanın Aşamaları	36
3.7. rTMS Protokolü	37
3.8. Çalışmada Kullanılan Gereçler	38
3.8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	38
3.8.2. Sosyodemografik Veri Formu	38
3.8.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE).....	39
3.8.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	39
3.8.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	40
3.8.6. Kısa Ağrı Envanteri (KAE)	40
3.8.7. Vizüel Analog Skala (VAS)	41
3.9. Verilerin İstatistiksel Analizi	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	58
5.1. Sosyodemografik Veriler	58

5.2. rTMS Tedavisi ve Tedaviden Önce ve Sonra Depresyon Şiddeti İçin	
Yapılan Ölçümler	60
5.3. rTMS Tedavisinden Önce ve Sonra Ağrı Algısının Değerlendirilmesi.....	66
5.4. rTMS Tedavisinden Önce ve Sonra Depresyon ile Ağrı Algısı Arasındaki	
İlişki	69
5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları	73
5.6. Sonuçlar ve Öneriler	74
6. KAYNAKLAR.....	76
7. ÖZET.....	90
8. ABSTRACT	92
9. EKLER	94
9.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	94
9.2. Sosyodemografik Veri Formu.....	99
9.3. Beck Depresyon Envanteri.....	100
9.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	103
9.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	104
9.6. Kısa Ağrı Envanteri	105
10. ÖZGEÇMİŞ.....	107

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Katılımcılara Ait Sosyodemografik Veriler.....	42
Tablo 2: Katılımcıların Hastalıkları ile İlgili Verilerinin Dağılımı	43
Tablo 3: Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hastalık Şiddetleri	44
Tablo 4: Katılımcıların rTMS Tedavisine Yanıt Açısından Değerlendirilmesi	46
Tablo 5: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerine Ait Ortalamalar (Ort.) ve Standart Sapmalar (ss).....	47
Tablo 6: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerinin Puanlarının Karşılaştırılması	48
Tablo 7: Katılımcılara Uygulanan Ağrı Algısı Değerlendirmelerinden KAE'nin 1 ve 7. Maddelerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Verileri	48
Tablo 8: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan Ağrı Algısı Değerlendirmelerine Ait Ortalamalar (Ort.) ve Standart Sapmalar (ss).....	49
Tablo 9: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Önce Uygulanan Ağrı Algısı Ölçümlerinin Tedavi Sonrasındaki Sonuçlarla Karşılaştırılması	52
Tablo 10: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Önce Uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A, KAE Ölçekleri ve Ağrı Algısı Ölçümleri Arasındaki İlişki	54
Tablo 11: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A Ölçekleri ve Ağrı Algısı Ölçümleri Arasındaki İlişki.....	55
Tablo 12: BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerine Göre Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Ağrı Puanlarının Karşılaştırılması.....	56

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin (Serotonin)
ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
AD	: Antidepresan
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropiyonik Asit
ANZCP	: Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AP	: Antipsikotik
ark	: Arkadaşlarının
BDE	: Beck Depresyon Envanteri
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CANMAT	: Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı
CI	: Güven Aralığı
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DDD	: Duygudurum Düzenleyici
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GluR1	: Glutamat Reseptörü 1
GR	: Glukokortikoid Reseptör Geni
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HF-rTMS	: Yüksek Frekanslı Tekrarlayıcı Transkranial Manyetik Stimülasyon
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
Hz	: Hertz

KAE	: Kısa Ağrı Envanteri
LF-rTMS	: Düşük Frekanslı Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
M1	: Primer Motor Korteks
MADRS	: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği
MAO-A	: Monoamin Oksidaz A Geni
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTBI	: Hafif Travmatik Beyin Hasarı
NMDA	: N-Metil-D-Aspartik Asit
NS	: İstatistiksel Olarak Anlamsız
N	: Sayı
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
Ort.	: Ortalama
p	: P değeri
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
rTMS	: Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
RVM	: Rostral Ventromediyal Medulla
SCL6A4	: Serotonin Taşıyıcı Gen
SMD	: Kesinlikle Standartlaştırılmış Ortalama Fark
SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
ss	: Standart Sapma
STT	: Spinotalamik Traktus
SVO	: Serebrovasküler Olay
TDD	: Tedaviye Dirençli Depresyon
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
VAS	: Vizüel Analog Skala
VMPFC	: Ventromediyal Prefrontal Korteks

1. GİRİŞ

Majör depresyon ve ağrı, klinik pratikte sık olarak birlikte görülen durumlardır (1). Majör depresyon nedeniyle tedaviye başvuran hastalarda eşlik eden ağrı şikayeti sıklıkla bulunduğu gibi, kronik ağrı sebebiyle tedaviye başvuran hastalarda da depresyonun eşlik ettiği bildirilmektedir (2). Depresyonun biyokimyasal teorisi, beyindeki monoaminlerin nörokimyasal dengesizliğinin, depresyona sebep olabildiğini; bu nörotransmitterlerin, ağrıyı düzenleyici yollarda da önemli rol oynadığını ve bu nörokimyasal dengesizliğin ağrı algısının değişmesinde rol oynuyor olabileceğini önermektedir (3).

Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS), tedaviye dirençli majör depresyonun tedavisinde 2008 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (4) ve bu endikasyonla ülkemizde de kullanılmaktadır. 2017 yılının Nisan ayından itibaren, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, tedaviye dirençli majör depresyonun tedavisinde rTMS kullanılmaya başlanmıştır.

rTMS, tüm dünyada hızla yayılmakta olan bir tedavi modalitesidir ve beyin uyarım tekniklerinin belki de en popüleridir (5). rTMS'nin ağrı sendromlarının tedavisinde etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (6), ancak bu alandaki kullanımı depresyondaki kullanımı kadar yaygın değildir ve ülkemizde ruhsatı bulunmamaktadır.

Tedaviye dirençli majör depresyonda ülkemizde ruhsatlı olan, ağrı sendromlarının tedavisinde faydalı olduğuna dair birçok çalışma bulunan rTMS'nin, çalışmamızda bu iki alandaki etkileri gözlenecek olup; çıkan sonuçlara

göre çalışmamız, iki durumun yer aldığı hastalarda rTMS kullanımını inceleyecek gelecekteki çalışmalara ışık tutabilecektir.

Tedaviye dirençli majör depresyon (TDD) hastalarının tedavisinde kullanılan rTMS uygulamasının ağrı algısı ile ilişkisinin tedaviyle birlikte değişimini inceleyecek olan bu çalışma, bilindiği kadarıyla rTMS uygulanan TDD hastalarında ağrı algısını değerlendirmek için ağırlı uyaran veren ve sayısal ölçümler yapan literatürdeki ilk çalışma olacaktır.

Çalışmanın Hipotezleri:

- 1- rTMS tedavisi sonrası depresyon skorları azalan hastaların ağrı eşiği yükselir.
- 2- rTMS tedavisi sonrası depresyon skorları azalan hastaların ağrı toleransı artar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresyonun Tarihçesi

Çok eski çağlardan bu yana, duygudurum bozuklukları bilinmektedir. Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında, majör depresyon geçiren kişiler tanımlanmıştır. Antik Yunan'daki melas (kara) ve khole (safra) kelimelerinden türemiş olan melankoli sözcüğü, ilk olarak Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Bugün majör depresyon olarak bildiğimiz bu hastalığı Hipokrat, kara safraya bağlamıştır (7, 8). İbn-i Sina, orta çağda majör depresyonu en iyi tanımlayanlardan biri olmuş ve ilginç olgu örnekleri sunmuştur (9).

19. yüzyılda Pinel'den başlayarak depresyon ve mani kavramları bugünküne benzer şekilde formüle edilmiştir. Delasiave "depresyon" terimini hastalık olarak kullanan ilk kişilerdendir (10). 1854'te Falret "folie circulaire" terimini kullanarak depresyon ve maninin birbiri ile ilişkili rahatsızlıklar olduğunu belirtmiştir. Kraepelin ise mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı formları olduğunu belirterek bu bozukluğa "manik depresif psikoz" adını vermiştir (9).

2.2. Majör Depresyonun Epidemiyolojisi

Majör depresyon, halk sağlığını tehdit eden hastalıkların en başında gelenlerdendir. Yaygınlık oranlarının yüksek olması, kronikleşme riskinin ve intihar davranışı sıklığının artması, sebep olduğu yeti yitimi ve ekonomik sonuçlar; majör depresyon hakkındaki araştırmaların önemini giderek arttırmaktadır (11). Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılında, majör depresyonun dünya genelinde işlevselliğin bozulmasına yol açan hastalıklar sıralamasında 3. sıraya

yükseldiğini, 2030 yılına kadar da ilk sıraya yükseleceğini öngördüğünü bildirmiştir (12).

Majör depresyon, %5 ile %17 arasında değişen yaşam boyu yaygınlık oranları ile, yüksek bir yaşam boyu yaygınlık oranına sahiptir (13). 1998’de yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasında da depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklar arasında saptanmıştır. Bu çalışmada, depresyon insidansı %4 olarak bulunmuştur (kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3) (14). Depresyon prevalansı kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat fazladır (15). 15 ülkeden yetişkinlerle yapılan bir çalışmada majör depresyon ve distimi prevalansının kadınlarda erkeklere göre 1,9 kez daha yüksek olduğu bulunmuştur (16). Majör depresyonun, postpartum dönemde sıklığının hafifçe arttığı, yaşlı popülasyonda sıklığının her iki cinsten de arttığı düşünülmektedir (17).

2.3. Majör Depresyonun Etiyolojisi

Depresyon, birçok etkenle ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Olumsuz çocukluk yaşantıları, stresli yaşam olayları, düşük benlik saygısı, zayıf sosyal ilişkiler gibi bileşenlerden oluşan psikososyal etkenler ile genetik faktörler ve nörotransmitterlerdeki düzensizlikler gibi birçok etken depresyon etiyolojisine katkıda bulunduğu düşünülür (18, 19). Etiyolojide rol oynayan etkenler genetik, biyolojik, psikososyal ve psikodinamik olmak üzere dört ana başlıkta incelenebilir.

2.3.1. Genetik Etkenler

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmalarında, depresyonun ailesel geçiş sergilediği gösterilmiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre, depresyonun %37 oranında genetik geçiş gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca erken başlangıçlı ve yineleyici depresyonda kalıtımın rolünün daha fazla olduğu düşünülmektedir (9, 20)

Depresyonda serotonin taşıyıcı gen (SCL6A4), glutamaterjik genler, *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) geni, monoamin oksidaz A (MAO-A) geni, glukokortikoid reseptör (GR) geni gibi polimorfizmler araştırılmıştır. Örneğin, SCL6A4'n kısa aleline sahip olanlarda, uzun aleline sahip olanlara göre gen açılımı ve serotonin taşınması yarı yarıya düşüktür. Çocukluk ağında olumsuz yaşantılara maruz kalmış kişiler eğer kısa aleli taşıyor ise, gelecekte çökkünlük ve intihar riski yükselmektedir. Ayrıca iki uzun alele sahip kişilerdeki depresif dönemlerin, antidepresanlara daha iyi yanıt verdiği de gösterilmiştir (9, 21).

Moleküler genetik çalışmalarında; üzerinde görüş birliği sağlanan bir kalıtım kalıbı, hastalıktan sorumlu bir kromozom bölgesi ya da bir yatkınlık geni belirlenememiştir. Depresyon oluşumunda rol oynadığı düşünülen genler ve lokuslarının belirlenmesi araştırmacıları zorlamıştır. Bunda, depresyonun birçok genetik varyantın birleşik etkisi sonucu ortaya çıkan poligenik bir bozukluk olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (22).

2.3.2. Biyolojik Etkenler

Monoamin nörotransmisyonu, ikincil haberci sistemleri, inflamatuvar ve oksidatif değişiklikler, hipotalamohipofizer, adrenal ve tiroid eksenlerinin anormallikleri, vasküler değişiklikler, azalmış nörogenezis ve nöroplastisite, nöral ağ, sirkadyen ritim değişiklikleri ve uyku çalışmaları gibi pek çok alanda; majör depresyona dair çalışmalar yapılmaktadır (23, 24).

2.3.3.1. Biyolojik Aminler

Serotonin: Serotonin sistemine ait nöronlar, beynin tüm bölgelerinde bulunur. Limbik beyin bölgeleri (hipokampus, amigdala, temporal loblar) ve duyuşal iletide rol oynayan talamus, bu nöronlarca en yoğun innerve edilen alanlardandır. Serotonin L-triptofandan sentezlenir, MAO-A ile 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) metabolize edilir. Serotonin sinaptik aralığa salındıktan sonra, yıkımı için serotonin taşıyıcı tarafından geri alınır (25, 26). Serotonin; duygudurum, uyku-uyanıklık, iştah, vücut ısısı, cinsel istek, metabolizma ve öfke kontrolü gibi işlevlerin düzenlenmesinde etkilidir. Depresyon araştırmalarında, üzerinde en çok çalışılan ve adı geçen nörotransmitter serotoninidir. Depresyonun nörobiyolojik açıklamasına yönelik birçok çalışmada serotonin hipofonksiyonundan söz edilir. Paraklorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajanların deneysel depresyon oluşturmaları, serotonin sentez ve işlevlerini artıran triptofanın ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) antidepresan etki göstermesi, tedavi görmemiş hastalarda yapılan çalışmalarda trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmasında azalma olması, antidepresan tedavi sonrası serotonin

reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması bu hipotezi destekler (13, 27). Ek olarak majör depresyon hastalarında beyin omurilik sıvısında 5- HIAA'ın düşük olduğu, monoamin yıkımında görevli MAO-A enzim etkinliğinin arttığı, serotonin öncülü L-triptofanın plazma yoğunluğunun düşük olduğu bulunmuştur (9, 28). Ayrıca depresif hastalarda serotonin düzeyi dışında, serotonin reseptör sayısı ve duyarlılığındaki değişiklikler ve SCL6A4 polimorfizmleri de serotonin hipotezini destekleyen bulgular olarak görülmektedir. Postmortem çalışmalarda intiharla ölen depresif vakalarda frontal kortekste 5-HT₂ (Serotonin) reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir. SCL6A4 geninin belli bir polimorfizmini taşıyanların erken yaşam streslerine daha duyarlı ve depresyona daha yatkın olduğu bulunmuştur. Tüm bunlar serotoninin depresyonda farklı roller oynadığını, depresyonun serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da aşırılıkla açıklanamayacağını düşündürmektedir (23, 25, 28).

Noradrenalin: Beyindeki noradrenerjik nöronların yaklaşık yarısı dorsal pontaki lokus seruleustan köken alır. Bu nöronlar uzantılarını serebral korteks, hipotalamus, amigdala, hipokampus, talamus ve bazal gangliyonlara gönderir (24). Bu nörotransmitter, etkilerini G proteini bağlantılarına göre üç gruba ayrılan reseptörler yoluyla gösterir. Reseptörlerden α_1 uyanıklık durumunda, α_2 presinaptik otoreseptör sedasyonda, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır; β_1 ve β_2 ise aktivatör niteliktedir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) bu sistemin aktivasyonunun panik atağı, anksiyete ve tremor oluştururken, etkinliğinin azalmasının depresyon gelişiminde rol aldığı düşünülür. Bu sistemin lezyonları dikkati sürdürme ve yöneltme yetisini de içeren birçok

fonksiyonda bozulmaya neden olur. Prefrontal korteks lezyonlarında ortaya çıkan belirtilerin, α_2 adrenerjik reseptörleri uyaran ilaçların uygulanması ile düzelebildiği görülmüştür (19, 29). Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı değerlendirilmektedir. İntiharla ölen bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda frontal kortekste ve lokus seruleusta α_2 reseptör yoğunluğu ve affinitesinde artış bulunmuştur. Depresyonda, α_1 adrenerjik postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalma olduğu, α_2 adrenerjik presinaptik reseptörlerde artış olduğu ve α_2 adrenerjik reseptörlerin noradrenalin salınımını azalttığı, bu reseptörlerin serotonerjik nöronlarda da bulunduğu için serotonin salınımını da kontrol ederek benzer şekilde serotonin salınımını da azalttıkları değerlendirilmektedir (30, 31).

Dopamin: Dopamin hücre gövdelerinin çoğu ventral mezensefalonda bulunur. Tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere dört farklı dopamin yolağı vardır. Zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitter olduğu düşünülür. Ayrıca öğrenme, duygu dışavurumu, motivasyon, konsantrasyon ve karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasında da görevli olduğu düşünülür. Depresyonda sıkça görülen anhedoninin, dopamin azalması ile ilişkilendirildiği çalışmalar vardır (31-33). Dopaminin depresyondaki rolüyle ilgili genel düşünce, dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir ve bu azalmanın, psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha fazla olduğu değerlendirilmektedir. Deney hayvanlarındaki deneysel depresyonda mezolimbik dopamin aktivitesinin bozulduğu, antidepresan ilaç verilmesiyle birlikte dopamin transmisyonunun arttığı görülmüştür. Serotonerjik nöronların dopamin düzeyine göre, dopaminerjik nöronları inhibisyon ya da aktivasyon yönünde etkilediği

düşünülmektedir (23). Dopamin ve depresyonla ilişkili iki yeni teori, depresyonda mezolimbik dopamin yolağının işlevinin bozulduğu ve dopamin D1 reseptörünün depresyonda aktivitesinin azalmış olabileceğidir (13).

Diğer Nörotransmitterler: Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmiştir. Depresyon tedavisinde glutamati etkileyen ajanların etkinliği, tedaviye dirençli majör depresyon hastalarına verilen tek doz ketaminin geniş ve hızlı bir antidepresan etkinlik oluşturması; lamotrijin, riluzol, lityum gibi glutamat salınımını engelleyen ilaçların antidepresan özellikler sergilemesi gibi sonuçlar glutamatla ilgili değişikliklerin depresyon etiolojisinde yer alabileceğini düşündürür (34, 35).

Majör depresyonda plazma ve beyin omurilik sıvısı γ -aminobütirik asit (GABA) düzeyleri düşük bulunmuştur. Kronik stresin GABA düzeylerini düşürdüğü, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Antidepresanların, GABA reseptörlerinde up-regülasyon yaptığının gösterilmesi, GABA'nın depresyonda rolü olduğunu düşündürmektedir (13).

Asetilkolin sistemindeki değişikliklerin, duygudurum bozukluklarının oluşumuna katkı sağladığı değerlendirilmektedir (36). Nöroplastisitede etkili olduğu bilinen çeşitli nörotrofinlerin de depresyonda seviyelerinin azaldığı ve tedaviyle seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (37, 38).

2.3.2.2. Nöroendokrin Sistem

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksen: Glukokortikoidlerin üstlendiği görevler olarak bağışıklık yanıtı, metabolizma, inflamasyon, çoğalma,

hipokampal nörojeniz ve hipokampal apoptozis sayılabilir (19, 21). Bu eksen, stres algılarına karşı vücudun uyum yanıtının düzenlenmesinde görevlidir. Akut stresle birlikte önce hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınır. CRH, hipofiz bezinden adrenokortikotropin hormon (ACTH) salınmasına neden olur. ACTH ise glukokortikoid salınımını sağlar. Duyusal işleme, uyarana alışma, bellek gibi bilişsel süreçler ile ağrı ve uyku da bu eksenden etkilenir (39, 40).

Depresyondaki hastalarda HHA eksenini fazla çalışır. Bu hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) CRH ve kortizol düzeyleri, plazma ve idrarda kortizol düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda hipotalamustaki CRH salgılayan hücrelerin sayısında artış gösterilmiştir (9, 33, 39, 41). HHA ekseninin fonksiyonunu değerlendiren deksametazon supresyon testi (DST), depresyondaki hastaların yaklaşık yarısında bozulmuştur. DST’de bozulma olan hastalarda, depresyon iyileştikten sonra DST yanıtının da düzeldiği görülmüştür (42, 43)

2.3.3. Psikososyal Etkiler

Psikanalitik Kuram: Freud’un Yas ve Melankoli’de anlattığı üzere, yasta yitirilen gerçek bir sevgi nesnesidir. Yasta kaybedilen nesneye ait hatıralar tekrar çalışılır ve kayıp zamanla kabullenilir. Kaybedilen nesneye ilişkin suçluluk duyguları olmaz ve benlik değerini korur. Melankolide ise kaybedilen nesneye ilişkin olan ambivalansın suçluluk duyguları uyandırdığı, o nesneye duyulan bilinçdışı öfkenin kaybedilen nesne ile özdeşim kurulan bir benlik parçasına döndüğü belirtilmiştir. Kendiliğe yönelik bu öfkenin, hayatta kalmanın narsisistik

hazzını önlediği belirtilmiştir. Ayrıca depresyondaki introjeksiyonun (içe atma), gerçekte yansıtma mekanizmasının tam tersi gibi işlev gördüğü ifade edilmiştir. Nesne kaybı, sevilen bir nesnenin gerçekten kaybı olabilirse de; reddedilme, hayal kırıklıkları gibi temsili kayıplar da bu gruba dahil edilebilir (44, 45).

Bağlanma Kuramı: John Bowlby, bebeklerin yaşamın ilk birkaç yılında bakımverenleriyle bağlanmalar geliştirdiğini ileri sürmüştür. Bu deneyimlerin, yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkabilecek depresyon gibi durumları etkilediğini ileri sürmüştür. Bowlby bağlanmayı güvenli, anksiyöz ve bağımsız olarak; Ainsworth ise güvenli, ambivalent ve kaçınan olarak üçe ayırmıştır. Bu kurama göre, erken dönemdeki olumsuz yaşantılar, kendilik temsillerinin istikrarsız olmasına ve böylece depresyon gelişimine yol açabilir (46-49).

Davranışsal Kuram: Bu ekole göre depresif belirtiler, tekrarlayan çaresizlik yaşantıları sonucu ortaya çıkmış uyumsuz davranışlar nedeniyle ortaya çıkar ve sürer. Kontrolümüzün dışındaki olaylar bazı hastalarda çaresizlik duygusu yaratmıştır. Bu durum “öğrenilmiş çaresizlik” olarak tanımlanmıştır. Depresyonun kavramsallaştırılmasında ve tedavisinde kaçınma davranışı önem kazanmaya başlamıştır. Davranış değişiklikleri yaratma, depresyon için önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (47, 50, 51).

Bilişsel Kuram: Aaron Beck’e göre depresif hastalarda; belirli dış uyaranlara karşı gelişen, stereotipik olan ve sıklıkla uyaranla ilgisiz ya da uyumsuz bilişsel yanıtlar veya dış uyaran olmaksızın depresif ruminasyonlar ve serbest çağrışımlar gözlenir. Gerçeğin çarpıtılması, akıl yürütmeye dayanmaksızın

otomatik olması, istemsiz ve persevere olması; bu depresif bilişlerin ortak özelliğidir (52, 53).

2.4. DSM-5'e Göre Majör Depresyonun Tanı Kriterleri

DSM-5'E GÖRE MAJÖR DEPRESYONUN TANI KRİTERLERİ

A. İki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerin en az beşi mevcuttur ve işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek ya da zevk almada azalmadır.

Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı belirtileri dahil edilmez.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (ör; üzüntülü ve boşlukta hissediyor ya da umutsuzdur) veya başkalarının gözlenen; günün çoğunda ve hemen her gün olan depresif duygudurumun bulunması
(Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir.)
 2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir.)
 3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (ör; bir ay içerisinde beden ağırlığının %5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün iştahta azalma ya da artma (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır.)
 4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
 5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarının gözlemlenebilir; yalnızca öznel olarak hissedilen yerinde duramama ya da yavaşlama duygusu değildir.)
 6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması
 7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısall olabilir) (Yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir)
 8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarının gözlenen)
 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma
- B.** Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- C.** Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz
Not: A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir majör depresif dönemi temsil eder.
Not: Önemli kayıp (Ör; yas, iflas, doğal afet sonrası kayıplar, önemli bir hastalık ya da engellilik) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen yoğun bir üzüntü duygusu, kayıpla ilgili ruminasyonlar, uykusuzluk, iştahta azalma ve kilo kaybı gibi depresif dönemi andırabilen belirtiler olabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılır ya da yaşanan kayba uygun bulunabilirse de önemli kayıp sonrasında ortaya çıkan normal tepkilere ek olarak bir majör depresif dönemin de olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu karar kişiden alınan öykü ve kayıp ile ilgili ifade edilen acının kültürel ölçütleri klinik olarak değerlendirilerek verilir.
- D.** Majör depresif dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısall bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- E.** Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.
Not: Mani ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz.

2.5. Majör Depresyonun Kliniği ve Seyri

Çökkün duygudurumla birlikte ilgi ve isteğin kaybolması, depresyonun temel belirtileridir. Hastalar kendilerini, geçmişi ve dünyayı olumsuz değerlendirebilirler. Neşesiz ve enerjisiz hissedebilirler. Hastaların çoğunluğunda hayatın her alanına yansıyan enerji azlığı bulunur. Eskiden zevk aldıkları şeylerden artık zevk alamadıklarından şikayet ederler. Ailelerine, arkadaşlarına karşı ilgilerinin azaldığını belirtebilirler (13).

Majör depresyon, zaman içerisinde tedaviyle ya da kendiliğinden iyileşebilmektedir (54). Ancak araştırmalar, ilk defa bir majör depresyon epizodu geçiren hastaların yaklaşık %80'inin, yaşamları boyunca en az bir kez daha depresif epizod geçireceklerini ve ortalama 4 epizod geçirildiğini bildirmiştir (54).

DSM-5'te majör depresyon klinik özelliklerine göre de sınıflandırılmıştır (55):

Bunaltıcı: Depresyon döneminin çoğu günü olmakla beraber; bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük çekme, kötü bir şey olacağından korkma ve kontrolünü yitirecekmiş gibi hissetme belirtilerinden en az ikisi olmalıdır.

Karma: Depresyon döneminin neredeyse her gününde şunlardan en az üçü bulunur: Kabarmış duygudurum, ösıygıda abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri, fazla konuşma, düşüncelerin uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artma, riskli davranışlarda artış, uyku ihtiyacında azalma.

Melankolik: Normalde zevk veren etkinliklerden zevk alamama ve hoşagidecek uyarılara tepkisiz kalma belirtilerinden en az biri ve şunlardan en az üçü: çökkün duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.

Psikotik: Bu alt grupta psikotik belirtiler çoğunlukla duygudurumla uyumludur, nadiren uyumsuz olabilir. Bu dönemdeki sanrılar çoğunlukla yetersizlik, suçluluk, hastalık, nihilizm, ölüm, cezalandırılmayı hak ettiğini düşünme gibi duygudurumla uyumludur.

Atipik: Çökkün duygudurumun yanı sıra, iştahta belirgin artış ya da kilo alma, hipersomni, ağır paralizi, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte bozulma ile sonuçlanan başkalarından kabul görmeme duyarlılığı belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olması.

Mevsimsel: Bu alt gruptaki özellikler depresyon epizotlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde ortaya çıkması (özellikle sonbahar ve kış), yılın belirli dönemlerinde hiçbir belirti olmaması, son iki yılda iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve bu mevsimsellik paterninin yaşam boyu ön planda olması olarak değerlendirilebilir.

Katatonik: Birçok hastalıkla birlikte görülebilen katatoni, depresyon ile birlikte olduğu zaman klinik görünümde stupor, katapleksi, balmumu esnekliği, konuşmama, reddetme, konum alma, yapma davranışı, basmakalıp davranışlar, dış uyarılardan etkilenmeme, yüzünü buruşturma, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası baskındır.

Postpartum başlangıçlı: Depresif belirtilerin gebelik esnasında veya doğumdan sonraki ilk dört hafta içerisinde ortaya çıktığı alt gruptur.

2.6. Tedaviye Dirençli Majör Depresyon

Tedaviye dirençli majör depresyon (TDD) tanımı üzerinde tam bir uzlaşma henüz bulunmamaktadır. Ancak genel olarak, farklı gruptan en az 2 antidepresan tedavinin uygun süre ve dozda kullanımına yanıt alınamamış olgular tedaviye dirençli depresyon olarak kabul edilmektedir (56-58). rTMS gibi beyin uyarım yöntemleri, tedavi kılavuzlarında, çoğunlukla TDD tedavisinde ve bazı özel hasta gruplarının tedavisinde kendisine yer bulmuştur. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT) ve Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji (ANZCP) kılavuzları 1 antidepresan tedaviye yanıtız olgularda rTMS tedavisini önermektedir (59). Çalışmamızda katılımcılar en az 1 antidepresan tedaviye yanıtız olgular arasından seçilmiştir.

2.7. Transkraniyal Manyetik Stimölasyon (TMS)

1900'li yılların başından itibaren, nöral fonksiyonu manyetik alanlarla değıştirme fikri var olmuştur. Modern TMS devrinin başlaması ise, 1985'te Barker ve arkadaşlarının odaklanmış elektromanyetik bir cihazı ortaya çıkarmaları ile başlamıştır (60).

TMS, manyetik alanlar yoluyla kortekte uyarıya neden olan ve bu uyarı aracılığı ile kortekte nörofizyolojik değışiklikler oluşturan, invaziv olmayan bir yöntemdir (61). Elektrokönvülsif terapi (EKT), kraniyotomi veya derin beyin

stimülasyonundan farklı olarak, TMS’de genel anestezi ihtiyacı bulunmamaktadır ve bu yönüyle TMS, güvenli bir uygulama olarak değerlendirilmektedir (62). Elektromekanik ve bilgisayar kontrolündeki bir cihaz tarafından ortaya çıkarılan elektrik, bir tel bobin aracılığıyla yüksek güçlü ve kısa süreli manyetik alanlara çevrilir ve bu güçlü elektromanyetik atımlar, skalpı ve kraniyumu geçerek beyin yapılarına ulaşır. Bu atımların tekrarlayan atımlara çevrilerek uygulanmasına ise tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) adı verilir (62, 63). 1 hertz ve 1 hertz’in (Hz) altında olan frekanstaki uygulamalar düşük frekanslı rTMS (LF-rTMS), 5 Hz’ten yüksek frekanstaki uygulamalar yüksek frekanslı rTMS (HF-rTMS) olarak değerlendirilir. LF-rTMS uygulandığında kortikal uyarılabilirlik azalır, HF-rTMS uygulandığında ise kortikal uyarılabilirlik artar (64). TMS uygulamalarında halkasal bobin, 8 şekilli bobin ve H bobin gibi farklı tipte bobinler kullanılmaktadır. Majör depresyonda rTMS ile ilgili yapılan araştırmaların çoğunda 8 şekilli bobin kullanılmıştır (65-67).

rTMS tedavisi psikiyatride depresif bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni ve bağımlılık alanlarında kullanılmak için araştırılmış ancak 2008 yılında en az bir ilaca yanıtız majör depresyon vakalarının tedavisi için FDA onayı almasından sonra, majör depresyon alanındaki kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (4). FDA daha sonra TMS’yi migren tipi baş ağrıının tedavisinde 2013 yılında, OKB’nin tedavisinde 2018 yılında onaylamıştır. Yine rTMS’nin, nörolojik sekellerin rehabilitasyonunda; dirençli epilepsi, tremor, Parkinson hastalığı, tinnitus ve ağrı sendromlarında etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (61, 64, 65, 68).

2.8. TMS'nin Depresif Bozukluklarda Kullanımı

TMS'nin majör depresyonda nasıl işe yaradığı konusu henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler olarak; nöromodülasyon, kortikal eksitabilite, nörogenezis, nöroplastisite, nörotrofik faktörlerin (ör: BDNF) salınımı ve membran potansiyelindeki değişiklik olarak sayılabilir. Serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımı TMS tarafından değiştirilebilir (69). Farelerde yapılan bir çalışmada, TMS'den sonra hipokampus, striatum ve nükleus akkumbenste dopamin salındığı bulunmuştur (70). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, TMS'nin ventromediyal hipotalamus, bazolateral amigdala ve pariyetal kortekste NMDA reseptör sayısını arttırdığı, frontal ve singulat kortekslerde 5-HT_{1A} reseptörlerini arttırdığı, frontal kortekste 5-HT₂ ve β -adrenerjik reseptörleri azalttığı gösterilmiştir (71). Tedavi almamış 21 majör depresyon hastasına yapılan 10 seans TMS uygulaması sonrasında, kontrol grubunda 5-HT_{2A} reseptörünün bağlanma indeksinde dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) azalma ve sol hipokampal alanda artma olduğu gösterilmiştir (72).

EKT gibi TMS de nörogenezi uyarabilir (73). TMS'den sonra, BDNF artışı görülmesi ve AMPA reseptörünün GluR1 alt biriminde uzun süreli etki görülmesinin nöroplastisiteye katkı sağladığı düşünülmektedir (74, 75). Bir çalışmada, TMS'yle sol amigdala hacim artışı saptanmış ve bu değişikliğin antidepresif yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur (76).

Prefrontal korteksin alt bölgelerinden DLPFC, bilişsel işlevlerde ve emosyonel regülasyonda etkili bir bölge olup; aynı zamanda premotor korteks,

pariyetal korteks ve depresyonla yüksek ilişkili bir alan olarak kabul edilen anterior singulat korteks ile de ilişkilidir (77). Depresif bozukluklu hastalarda yapılan çalışmalarda DLPFC’de aktivite azalması, ventromediyal prefrontal kortekste (VMPFC) ise aktivite artışı görülmüştür (77-79). Yüksek frekanslı eksitator TMS’nin DLPFC’ye uygulanmasıyla; hipokampus, amigdala, anterior singulat korteks ve insula gibi limbik alanlar ile prefrontal korteks arasındaki bağlantıların dengesinin yeniden kurulmasının sağlandığı düşünülür (80). TMS tedavisi uygulanarak, dorsal anterior singulat korteks ve anterior insuladaki kortiko-striatal-talamik devre bütünlüğünün arttırıldığı ve bunun da majör depresyonu hafifletebileceği gösterilmiştir (81).

2009’da yayınlanan bir meta-analizde, toplam 1164 katılımcılı 30 çalışma analiz edilmiş ve sol DLPFC’ye uygulanan aktif (gerçek) uyarının taklit (sham) uyarana üstün olduğu gösterilmiştir (82). 2014’teki bir çalışmada, 1970 katılımcılı 18 çalışma analiz edilmiş ve TMS’nin depresif belirtilerin şiddeti, yanıt oranı ve remisyon oranı üzerindeki etkisinin taklit TMS’ye göre daha üstün olduğu bulunmuştur (83). Yine 1583 katılımcılı 40 araştırmanın 2014’te yayınlanan sistematik gözden geçirme ve meta-analizinde, TMS’nin psikotik özellikli olmayan, antidepresan kullanan ve tedaviye direnci olan olgularda belirgin etkili olduğu, kadınlarda HAM-D skorlarının erkeklere göre daha fazla azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (84). 2018’de yayınlanan bir meta-analizde, TMS’nin klinik olarak yararlı olduğu sonucuna varılmış ancak etki büyüklüğü açısından araştırmalar arasında büyük farklar olmasının örneklem büyüklüğünün küçük olması, veri toplamadaki sorunlar, yanlılık gibi kısıtlılıklardan kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiştir (85).

TMS'nin, depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerindeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalarda, kısıtlı yararlı etkilerin olduğu gösterilmiştir ancak anksiyetenin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (86-89).

2.9. TMS'nin Diğer Kullanım Alanları

TMS'nin obsesif kompulsif bozuklukta (OKB), şizofrenide, travma sonrası stres bozukluğunda, madde bağımlılığında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (90-93). TMS'nin ayrıca psikiyatrinin dışında; epilepsi, serebrovasküler olay (SVO), hareket bozuklukları, amiyotrofik lateral skleroz, miyelopati, multipl skleroz gibi hastalıkların teşhisinde ve tinnitus, epilepsi, SVO, parkinsonizmin tedavisinde olumlu sonuçları bulunmaktadır ancak bu alanlardaki kullanımı henüz netlik kazanmamıştır (94).

2.10. TMS'nin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

TMS'nin kontrendikasyonları olarak manyetik alan ile etkileşime girebilecek beyinde implant vb. materyal varlığı, yakın zamanlı SVO gibi aktif beyin hastalıkları, epilepsi ve diğer nöbet bozuklukları sayılabilir (95). En sık izlenen yan etkiler baş ağrısı ve rahatsızlık hissidir (96). Epileptik nöbet ise TMS'nin en ciddi yan etkisi olarak düşünülebilir. Bu yan etki, TMS yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında daha fazla oranda görülür (95). TMS esnasında nöbet görüldüğü zaman seansın sonlandırılması, nöbet müdahalesinin gerekiyorsa gerçekleştirilmesi ve TMS sürecinin sonlandırılması önerilmektedir. TMS uygulaması esnasında bazen anksiyeteye bağlı nörokardiyojenik senkop görülebilir. Eğer gelişen tablonun nöbet değil de senkop olduğuna karar verilirse TMS'ye devam edilebilir (97).

Diğer nadir yan etkiler olarak geçici işitme kaybı (98), geçici hafif bilişsel bozulmalar (96) ve manik kayma (99) sayılabilir.

2.11. Ağrı

Ağrı kelimesinin kökeni latince “poena” (işkence, ceza) kelimesinden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği’nin güncel ağrı tanımı “var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşagitmeyen duygu ve emosyonel deneyim” şeklindedir (100). Ağrının çoğu zaman sübjektif olduğu, ancak kelimelerle iletişim kurmanın olanaksız olduğu durumlarda bile, bir kişinin ağrı çektiğinin ve tedaviye ihtiyacı olduğunun göz ardı edilemeyeceği vurgulanır (101). Bu bilgilere göre; ağrının objektif ve sübjektif bileşenleri olduğu, bu nedenle ağrıya verilen yanıtın bireyler arasında, hatta aynı bireyde farklı koşullarda farklılıklar gösterebileceği düşünülebilir.

Ağrı, kanser hastalarındaki gibi kronik vasıflı olabileceği gibi, bir enfeksiyondaki gibi kısa süreli ve tedaviyle gerileyebilen nitelikte olabilir. Ağrının aynı zamanda psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları vardır. Ağrıya verilen tepkiler çocukluktan itibaren yaşanan deneyimler sonucu öğrenilir (102).

Depresyon, uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku ve öfke ağrı eşiğini düşürürken; antidepressan tedavi, analjezikler, uyku, dinlenme dışı dönük olma ağrı eşiğini yükseltmektedir (101).

Doku hasarının iyileşmesiyle birlikte ağrının düzelmesi beklenir; bununla birlikte ağrının kalıcı olduğu durumlarda gerçek doku hasarından çok psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülür. Kronik ağrısı olan hastalarda; süregelen olan

ağrının hastanın kişiliği ve aile dinamiklerini değiştirdiği, kişinin çevreyle kurduğu ilişkide ve kişilerarası ilişkilerde değişikliklere yol açtığı, iç kontrol odağının biçimini değiştirdiği değerlendirilmektedir. Psikodinamik olarak değerlendirildiğinde; yaşamın ilk dönemlerinde annelerinin ilgisini çekmek için ağlayan bebekler gibi; ileriki dönemlerde de ağrının diğer insanların ilgisini çekmek için kullanılabileceği düşünülebilir (103). Ruhsal çatışmalar bilişsel olarak ifade edilemediğinde, somutlaştırılarak beden dili ile ifade edilir (104).

2.12. Ağrının Fizyolojisi

Ağrı, ilk olarak nosiseptör denilen serbest sinir uçları ile algılanır. Sempatik ve afferent sensoryal sinir liflerinden, dokulardan, bağışıklık hücrelerinden salınan inflamatuvar mediyatörler nosiseptörleri uyarır. Nosisepsiyon ise, bu uyarıların merkezi sinir sisteminde değerlendirilerek zararlı olanlarının algılanması ve bunlara uygun yanıtlar verilmesidir (105). Primer afferent sensoryal nöron (birinci nöron grubu), spinal nöron (ikinci nöron grubu) ve talamokortikal projeksiyon nöron grubu (üçüncü nöron grubu) ile periferden alınan ağrı bilgisi kortekse kadar sinapslar aracılığıyla iletilir. Birincil duyuşal afferent nöronlar, A delta ve C liflerini içeren spinal kord arka boynuzundaki nöronlar ile sinaps yapar. A delta lifleri ince ve myelinlidir, uyarıları hızlıca taşır; keskin ve batıcı ağrı algısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. C liflerinin ise kalın ve myelinsiz olduğu, uyarıları yavaş taşıdığı, künt ve yaygın ağrı algısından sorumlu olduğu düşünülmektedir (106).

Ağrı algılamasının ikinci basamağı, arka boynuzdaki nöronlarla gerçekleştirilir. Birinci nöronun gelen nosiseptif bilgi, arka kordonda ikinci

nörona geçerek beyne iletilir. Bu uyarı, substansiya jelatinosayı çaprazlayarak karşı taraftaki spinotalamik traktus (STT) boyunca ilerler (105). STT nöronlarının aksonları spinal kordu çaprazlayarak karşı tarafa geçer ve anterolateral fasikül içinde talamusa kadar ilerler (107). STT'nin ağırlı uyarana karşı gelişen otonomik yanıttan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üçüncü nöronlar talamusta sinaps yaparak, nosiseptif bilgiyi somatosensoryal kortekse ulaştırır. Prefrontal korteks, ön singulat korteks, birinci ve ikinci korteks; beyinde nosiseptif bilginin ulaştığı bölgelerdir.

2.13. Ağrının Bileşenleri

Ağrının affekti, ağrı yaşantısı karşısında yaşanan duygusal uyarılma ve rahatsızlığı ifade eder. Genellikle ağrı şiddeti ile aynı anlamda kullanılmaz (108). Ağrı eşiği, bir kişinin ağrı duyduğu en hafif uyaran şiddetini; ağrı toleransı, bir kişinin dayanabileceği en yüksek ağrı derecesini belirtir. Ağrı davranışı, ağrı hisseden bir kişinin buna karşı ortaya çıkardığı motor hareketlere denir (109).

Ağrı algısında; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon/ekspresyon olmak üzere 4 aşama bulunmaktadır.

2.14. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı sınıflandırılması birden farklı biçimde yapılabilir (110).

A) Süresine göre:

1. Akut: Ani başlangıçlı, nosiseptif özellikte, 6 aydan kısa süreli tip.

2. Kronik: Doku hasarından sonra oluşan, devamlılık gösteren; ağrının yeri, karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, iyileşme sürecinin aşılmasına rağmen devam eden tip. Organik nedenlerle oluşan bedensel deneyim, çevresel faktörlerle oluşan sosyal deneyim ve psikolojik faktörlerle oluşan zihinsel deneyimin, kronik tipte rolü olduğu düşünülmektedir (111). Bu tip; depresyon, irritabilite, uyku bozuklukları, tükenme, bedenle aşırı uğraş, cinsel istekte azalma, psikomotor yavaşlama gibi belirtilere yol açar.

B) Mekanizmasına göre: Nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı olarak ayrılır.

C) Kaynağına göre: Somatik ağrı, visseral ağrı ve sempatik ağrı olarak gruplandırılır.

2.15. Depresyon-Ağrı Birlikteliği

Biyolojik yollar açısından bakıldığında, genel olarak, depresyon ve ağrılı semptomların MSS'den aşağı inen aynı yollardan etkilendiği kabul edilir. Periferden ağrı sinyallerini arka boynuzdan medullaya ileten nosiseptif lifler; orta beyin, hipotalamus, talamus, limbik kortikal alanlar (ön singulat ve insular korteks), somatosensoriyel korteks ve posteriyor pariyetal korteks dikkatlice haritalanmış olmasına rağmen, ağrı modülasyonunun aşağı inen sisteminin nöroanatomisine giderek artan bir ilgi mevcuttur.

Rostral ventromediyal medullada (RVM), ağrı algılamasında görev alan iki çeşit hücre vardır: 1) ağrı iletimini arttıran “açık” hücreler ve 2) ağrı iletimini azaltan “kapalı” hücreler. Bu hücreler yoluyla RVM, periferden gelen ağrı sinyallerini arttırabilir ya da azaltabilir. “Kapalı” hücrelerin aktivasyonu, spinal

arka boynuzdaki nosiseptif nöronların aktivitesini baskılar (112, 113). Bu iki-yönlü sistem, dikkatin vücudun içinden gelen uyarılara mı yoksa dışarıdan gelen uyarılara mı yoğunlaştırılacağını belirler. Limbik yapılar ve bu “açık” ve “kapalı” hücreler, affekti ve periferik uyarana dikkati ayarlar. Normalde bu sistem daha çok vücudun içinden gelen uyarıları baskılamak yönünde çalışır, böylece dikkat vücudun dışındaki daha önemli olaylara yoğunlaştırılır (114, 115). Bununla birlikte, depresyonda olduğu gibi serotonin ve norepinefrinde bir azalma olduğunda, bu sistem dengeleyici özelliğini kaybeder, vücudun içinden gelen küçük uyarılar amplifiye edilir ve duygular bu uyarılar üzerinde yoğunlaşır. Bu bilgiler, depresyondaki hastaların neden daha çok ağrı yaşadıklarını ve neden ağrılarının artmış dikkat, odaklanma ve olumsuz affektle bağlantılı olduğunu açıklar. Bu çerçevede antidepresanların önemli beyin bölgelerinde serotonin ve norepinefrin mevcudiyetini arttırarak, ağrı sinyallerinin modüle edilmesini sağladığı düşünülür (116).

Anterior singulat korteksin aktivitesi, periferik ağrı uyaralarıyla (örneğin cilde ısı uygulandığında) artar. Ancak anterior singulat korteksin aktivitesinin, olumsuz beklenti durumunda da arttığı gösterilmiştir (112, 117, 118). Olumsuz beklenti; hastanın önemli beyin alanlarının aktivasyonuna, ağırlı uyarılara daha çok odaklanmasına ve uyarı olduğundan daha şiddetli algılamasına yol açar. Dikkatin ağırlı uyarıdan uzaklaştırıldığı bazı deneylerde ağrı algısının azaldığı görülmüştür (117, 118). Bu bilgilere bakılarak, olumsuz beklentilerle ilişkili olduğu bilinen depresyonun, anterior singulat girus gibi beyin bölgelerini aktive ederek ağrı algısını arttırdığı yorumu yapılabilir.

Depresyon ve ağrı semptomları, sık sık birlikte görülür. Epidemiyolojik çalışmalar, ağrı semptomlarının yaşam boyu görünürlüğünün %24 ile %37 arasında olduğunu (119) ve ağrı gibi fiziksel belirtilerin, hastaların medikal yardım aramasında en önde gelen nedenlerden olduğunu belirtir (120, 121). Birinci basamak başvurularındaki %5-%10 civarındaki oranıyla majör depresyon da siktir (122).

Depresyon ile ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Bu ilişki kimi yazarlarca; bu iki durumun sıklıkla bir arada bulunduğunu, benzer tedavilere yanıt verdiğini, birbirinin şiddetini arttırdığını ve ortak biyolojik yolları ve nörotransmitterleri paylaştığını vurgulayacak şekilde “depresyon-ağrı sendromu” (123) ya da “depresyon-ağrı ikilisi” olarak adlandırılmıştır (124, 125).

Birinci basamak hekimlerinin majör depresyondaki hastaların en az %50’sini atladıkları (126) ve ağrı gibi fiziksel semptomlar nedeniyle başvuran ama aynı zamanda depresyonu bulunan hastaların doğru tanı alamadıkları (127, 128) göz önüne alındığında, bu ilişkiyi anlamak daha önemli hale gelir. Depresyon hastalarının, depresyonu olmayanlara göre, ağrı ve yorgunluk gibi açıklanamayan fiziksel semptomları belirgin şekilde daha fazladır.

Psikiyatri kliniklerine başvuran depresyon hastalarında, ağrı semptomlarının %15 ile %100 arasında değişen sıklıkta görüldüğü (medyan sıklık %65) bildirilmiştir (3). Birinci basamağa başvuran depresyon hastalarında da benzer oranlar görülmüştür.

Büyük bir longitudinal kohort çalışmasında, çalışma başlangıcındaki depresyonda olmayan hastalarla karşılaştırıldığında depresif belirtilerin, gelecekte ortaya çıkabilecek bel ağrısı, boyun-omuz ağrısı ve diğer kas-iskelet sistemi belirtilerini öngörebildiği belirtilmiştir (129). Bir başka çalışmada, depresif belirtileri olan hastalarda olmayanlara göre 2 kat daha fazla bel ağrısı görüldüğü belirtilmiştir (130).

Depresyon ve ağrı komorbiditesini inceleyen bir literatür gözden geçirmesinde; en az 6 aydır devam eden kronik ağrısı olduğunu belirten hastalardan; ağrı kliniklerine başvuranların %52'sinde (%1,5-%100), psikiyatri kliniklerine başvuran veya psikiyatriye konsülte edilenlerin %38'inde (%6-%64), ortopedi veya romatoloji kliniklerine başvuranların %56'sında (%21-%89), yüz ağrısı nedeniyle diş hekimliğine başvuranların %85'inde, pelvik ağrı nedeniyle jinekoloji kliniklerine başvuranların %13'ünde (%12-%17) ve popülasyon bazlı çalışmalardaki hastaların %18'inde (%4,7-%22) eşlik eden majör depresyon bulunduğu bildirilmiştir (3). Ağrı hastalarında yaşam boyu majör depresyon görülme sıklığını inceleyen bir çalışmada bu oran %12-%32 arasında (131), başka bir çalışmada %32,4-%56,8 arasında (132) bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki bu farkları; depresyona tanı koymak için kullanılan tanı kriterlerinin, ağrı semptomlarının, çalışma tasarımlarının ve hasta popülasyonlarındaki farklılıkların açıklayabileceği değerlendirilmiştir.

Bir çalışmada; sırt ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve yüz ağrısı gibi çoklu ağrı semptomları olan hastaların, ağrısı olmayan hastalara göre; 3 ile 5 kat arasında daha fazla depresyona girme olasılıklarının olduğu belirtilmiştir (133). Başka bir çalışmada, ağrı semptomlarının komorbid depresyon açısından en

az 2 kat artmış bir riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Popölasyon bazlı bir çalışmada, kronik ağrısı olan hastaların, olmayan hastalara göre depresyon kriterlerini 3 kat daha fazla oranda karşıladıkları belirtilmiştir (135).

Depresyon ile ağrı arasındaki korelasyon, birinden birinin şiddeti arttıkça artmaktadır. Örneğin, ağrının şiddeti arttıkça, depresif belirtiler ve depresyon tanısı daha sık görölmektedir (136-138). Benzer şekilde, depresif semptomların şiddeti arttıkça, ağrı şikayetlerine daha sık rastlanılmaktadır (133).

Tedavi açısından bakıldığında; sırt ağrısı kısa vadede (7 hafta) ve uzun vadede (2 yıl) gerilemeyen hastalarla gerileyen hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, gerilemeyen grupta belirgin olarak fazla depresif semptomlar ve kronik depresyon görölmüştür (139-141). Uzun vadede, ağrı semptomlarındaki gelişmenin, depresif semptomlarda neredeyse normal düzeye varan şekilde azalmayla ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (133). Bair ve ark. bir çalışmasında, depresyon ve diğer yaşam kalitesi çıktıları açısından, başlangıçta ağrı şikayeti olan hastaların, 12 haftalık bir antidepresan tedaviye daha az yanıt verdiğini göstermiştir (142). Geerlings ve ark. yaptığı bir çalışmada da, ağrısı olan depresyon hastalarının ağrısı olmayan depresyon hastalarına göre daha kötü bir prognoza sahip oldukları sonucu çıkmıştır (143). Forrest ve ark. yaptığı bir çalışmada, depresyondaki hastaların, depresyonu olmayan hastalara göre, ağrı tedavisine daha az yanıt verdiği bulunmuştur (144). Gureje ve ark. yaptığı bir çalışmada, başlangıçta depresyonun olmasının, ağrı tedavisine yanıtızlığı ve ağrının kronikleşeceğini öngörebildiğı belirtilmiştir (145). Painter ve ark. yaptığı bir çalışmada; ağrı tedavisine yanıtız grupta, depresyona daha sık rastlanıldığı bildirilmiştir (146).

Literatürde tedaviyle depresyon ve ağrıdaki değişiklikleri inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Plasebo ile fluoksetini karşılaştıran 6 haftalık bir çalışmada, fluoksetin ile tedavi edilen grupta ağrı semptomlarındaki azalma plasebo grubuna göre daha iyi bulunmuştur (147). Somatik semptomlar için uygulanan bilişsel davranışçı terapileri inceleyen bir gözden geçirme çalışmasında, bu terapinin psikolojik stres üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, somatik semptomlar üzerinde kısmen etkili olduğunu göstermiştir (148). Ward ve ark. trisiklik antidepresanları inceledikleri çalışmalarında, depresyondaki gerilemenin ağrıdaki azalma ile korele olduğunu belirtmişlerdir (149).

Literatürde, depresyon ve ağrı ilişkisinde, depresyon varlığının ağrı tedavisinin sonuçlarını etkilemediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (150-152). Açıklanamayan semptomların tedavisinde antidepresanları inceleyen bir meta analiz çalışmasında hem ağrıyı hem depresyonu inceleyen çalışmalarda; ağrı semptomlarındaki gerilemenin depresyondaki gerilemeyle genellikle korele olmadığı değerlendirilmiş (153), çalışmaların yalnızca üçte birinde ağrı semptomlarıyla depresyondaki gerilemenin uyumlu olduğu gösterilmiştir.

2.16. Depresyon ve Ağrıyı Birlikte İnceleyen rTMS Çalışmaları

Knijnik ve ark. (154), 1 aylık takip süresi boyunca fibromyalji ağrısının ve depresyonunun tedavisi ve yaşam kalitesi ölçümleri için aktif ve taklit rTMS'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bir meta-analizini yapmıştır. Çalışmalardaki birincil çıktılar Vizüel Analog Skala (VAS), Kısa Ağrı Envanteri (KAE), Likert ağrı skalası ve ağrı için nümerik değerlendirme gibi ağrı ölçeklerindeki ağrı şiddetleri olarak tanımlanmıştır. İkincil çıktılarda Hamilton

Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ni (HAM-D) ve Beck Depresyon Envanteri'ni (BDE) kullanarak ölçülen depresyon skorları değerlendirilmiştir. Toplam 143 katılımcılı 5 RKÇ değerlendirmeye alınmıştır. Bunlardan 4 çalışmada sol primer motor kortekse (M1) yüksek frekansta (10 Hz.) motor eşiğin %80-%120'si şiddetinde, 1 çalışmada da sol DLPFC'ye yüksek frekans rTMS (HF-rTMS) (10 Hz. frekansta motor eşiğin %80'i şiddetinde) ya da sağ DLPFC'ye düşük frekans rTMS (LF-rTMS) (1 Hz. frekansta motor eşiğin %120'si şiddetinde) uygulanmıştır. Çalışmaların tamamında primer psikiyatrik hastalığı olanlar dışlanmıştır. Yazarlar, ağrı şiddeti (SMD= - 0.31; 95% güven aralığı (CI)= - 0.64, 0.02; p= 0.063) ve depresif belirtiler (SMD= -0.150; 95% CI= -0.473, 0.173; p= 0.363) açısından aktif TMS'le taklit TMS arasında fark olmadığını bulmuştur. Ağrı açısından, aktif TMS'de hafifçe bir üstünlük olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı değerlendirilmiştir. Ayrıca aktif TMS'nin, yaşam kalitesi açısından (SMD= -0.472; 95% CI= -0.802, - 0.141; p=0.005) belirgin bir iyileşme sağladığı kaydedilmiştir.

Knijnik ve ark. incelediği RKÇ'lerden biri olan Short ve ark. çalışmasında (155), uygulama yeri olarak DLPFC seçilmiştir. Bu çalışmada, tedaviden 2 hafta sonraki değerlendirmede, aktif rTMS grubundaki katılımcılar başlangıca kıyasla HAM-D puanlarında önemli bir iyileşme gösterirken $[t(9)=2.96, P=.016]$, taklit tedavi grubundakiler göstermemiştir $[t(9)=1.50, NS]$. Taklit tedavi gören grupta HAM-D'de 1 puanlık anlamlı olmayan bir düşüş görülürken, aktif tedavi grubunda 7 puanlık anlamlı bir azalma görülmüştür. 2 haftalık takipte, aktif TMS ile tedavi edilen grupta $[t(873)=2.73, P=.006]$ ağrı algısında başlangıca göre azalma gözlenmiş, ancak taklit tedavi görenlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir

[t(891)=0.33, NS]. Aktif tedavi grubunda, başlangıçtaki ağrılarına kıyasla günlük ağrıda istatistiksel olarak anlamlı ortalama %29 azalma bulunmuştur. Taklit tedavi gören grupta, başlangıçtaki ağrılarına kıyasla günlük ağrıda %4'lük bir azalma olmuştur ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hou ve ark. rTMS'nin ve transkraniyal doğru akım stimülasyonunun (TDCS) fibromyalji tedavisinde ekleme tedavisi olarak kullanımını bir meta-analizde incelemiştir (156). Çıktılar açısından ağrı, anksiyete, depresyon, yorgunluk, uyku, genel sağlık ve işlev incelenmiştir. RKÇ'ler açısından dahil etme kriteri olarak, noninvaziv kortikal stimülasyonların tek başına ya da ek olarak kullanımının yararının incelenmesi belirlenmiştir. Birden fazla seans uygulanması, tedaviden önce ve sonra en az birer defa ağrı ölçümünün uygulanması şartları aranmıştır. Bu şartlara uyan toplam katılımcı büyüklüğü 312 olan 10 RKÇ çalışmaya dahil edilmiştir. Aktif rTMS ekleme tedavisinin ağrı semptomları (SMD=0.698, 95% CI=0.390–1.006), depresyon semptomları (SMD=0.377, 95% CI=0.148, 0.607), yorgunluk (SMD=0.500, 95% CI=0.177, 0.824), uyku (SMD=0.692, 95% CI=0.173–1.212) ve genel sağlık ve işlev (SMD=0.536, 95% CI=0.293, 0.778) açılarından; taklit tedaviye göre daha iyi sonuçlar verdiği bulunmuştur. Yapılan bir subgrup analizinde M1'e uygulanan rTMS'nin ağrı, yorgunluk ve genel sağlık ve işlevdeki ilerlemelerle; DLPFC'ye uygulanan rTMS'nin azalmış ağrı, depresyon ve ilerlemiş genel sağlık/işlevle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Knijnik ve Hou'nun meta-analizleri arasındaki farkların; Knijnik'in çalışmasında primer psikiyatrik hastalığı olanların dışlanmış olmasından ve

Hou'nun çalışmasında tedavi modalitelerinin ekleme tedavisi olarak uygulanmış olmasından ortaya çıktığı değerlendirilebilir (6).

Fibromyaljideki gibi, kronik kompleks ağrısı olan hastalar fiziksel, bilişsel ve duygusal etkileri olan geniş bir semptom spektrumundan yakınırlar (157). Bu semptomlar, farmakolojik tedavi seçeneklerine sıklıkla dirençlidir. Ayrıca ağrı medikasyonları, toksisite ve bağımlılık yaratma gibi ciddi yan etkilerle ilişkilidir. Bunlardan dolayı, rTMS gibi müdahaleler alternatif tedaviler ya da ekleme tedaviler olarak giderek artan şekilde ilgi görmektedir (6).

2014'te yapılmış bir Cochrane gözden geçirmesinde rTMS dahil birkaç nonfarmakolojik olmayan müdahale, spinal kord hasarından dolayı oluşan kronik ağrının tedavisinde, ağrının giderilmesi ve ilişkili ruhsal sağlık semptomları açısından incelenmiştir (158). Bu gözden geçirmeye, spinal kord hasarından dolayı oluşan ağrısı en az 3 aydır olan hastaların dahil edildiği, toplam 44 katılımcılı, M1'e müdahale eden 3 RKÇ katılmıştır. Birincil çıktı ağrıdaki azalma, ikincil çıktılar depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesidir. RKÇ'lerin birinde (159) aktif rTMS'nin faydalı olduğu bulunmuşken, diğer iki çalışmada (160, 161) taklit rTMS'nin daha etkili olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Çalışmalardan yalnızca biri, rTMS'nin depresyon üzerindeki etkisini ölçmüştür (161). BDE skorlarındaki ortalama fark 7.0 (95% CI= -6.48, 20.48; p=0.31) olarak bulunmuştur. Hem aktif hem taklit tedavi gruplarında, tedavi öncesine göre BDE skorlarında belirgin ilerleme olduğu görülmüştür.

Ma ve ark. post-herpetik nevralji ile ilişkili nöropatik ağrısı olan 40 hastada, HF-rTMS kullanımını incelemiştir (162). Katılımcılar, standart

farmakolojik seçeneklerle tedavi edilmiş ve M1'e uygulanacak 10 seanslık aktif rTMS'ye (10 Hz, atımlar arası 10 saniye, 1500 atım, motor eşğin %80'i şiddetinde) ve taklit rTMS'ye randomize edilmiştir. Yazarlar, 2. ve 12. haftalardaki takipler dahil her ölçüm noktasında aktif ve taklit grup arasında ağrı semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu sonucuna varmıştır (T12 $p=0.001$). En az 6 ay hastalık süresi olan katılımcılar için aktif müdahale grubundaki ortalama ağrı azalması %32,27 (%95 CI=%16,89-47,64) olarak bulunmuştur. Sonuçlar, ortalama ağrı azalmasını %36,8 olarak bulan bir meta-analizle uyumludur (163). Gruplar arasında depresyon skorları açısından bir fark bulunmamıştır.

Baş ağrısı, duygudurum ve biliş dahil önemli nöropsikiyatrik komplikasyonlar oluşturan, yaygın bir kronik ağrı durumudur. Diğer kompleks ağrı sendromlarında olduğu gibi, farmakolojik tedaviler bazen kısıtlı bir etkiye bulunur. Migrende rTMS tedavisi 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (164). Fiziksel travmayla ilişkili kronik baş ağrılarında, sol M1'e uygulanan rTMS'nin terapötik etkilerini araştıran ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastaları dışlayan bir RKÇ'de, katılımcılar 10 Hz. frekansta, motor eşğin %80'i şiddetinde, her seansta 2000 atım uygulanan aktif ve taklit rTMS'ye randomize edilmiştir. Tedavi 1 hafta boyunca uygulanmıştır. Katılımcılar mevcut farmakolojik tedavilerine devam etmişlerdir. Toplam 24 katılımcılı bu çalışmada, tedaviden 1 hafta sonraki değerlendirmede aktif grupta baş ağrısında %50'den fazla azalma yaşayan katılımcı sayısının istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (%16,6'ya karşılık %58,3; $p=0.035$). Duygudurum ve bilişsel semptomlar açısından belirgin bir fark bulunmamıştır.

Aynı araştırmacılar, hafif travmatik beyin hasarının (MTBI) tedavisi için sol DLPFC'yi hedef alan rTMS kullanımını ağrı ve depresif semptomlar açısından da araştırmıştır (165). 29 katılımcılı o RKÇ'de de katılımcılar 10 Hz. frekansta, motor eşiğin %80'i şiddetinde, her seansta 2000 atım uygulanan tedavi protokolü kullanılmıştır. Ağrı açısından aktif grupta 1. haftada %50, 4. haftada %57; taklit grupta 1. haftada %7, 4. haftada %20 azalma bulunmuş ve bu sonuçlar aktif tedavinin daha etkili olduğunu göstermiştir ($p < 0.01$). Önceki çalışmanın aksine depresif semptomlar üzerine tedavi edici etki görülmüş; aktif grupta, taklit gruba göre belirgin olarak daha fazla HAM-D yanıtı bulunmuştur ($p = 0.033$).

Japonya'da yapılmış çok merkezli bir RKÇ'de (166), rTMS'nin nöropatik ağrı ve duygudurum üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada primer psikiyatrik hastalığı olanlar dışlanmıştır. Hösme ve ark. bu çalışmada M1'e uygulanan aktif rTMS ile taklit rTMS'yi karşılaştırmıştır. Çalışmada 70 katılımcı bulunmaktadır. Protokol 5 Hz. frekansta, motor eşiğin %90'ı şiddetinde, her seansta 1500 atım şeklindedir. Çalışma, aktif tedavi ile taklit tedavi arasında VAS'taki ağrı azalması açısından anlamlı bir fark bulmuştur (uyarımdan hemen sonra %2,44'e karşılık %6,51 ve uyarımdan 60 dakika sonra %-0,66'ya karşılık %3,38; $p = < 0.001$). BDE açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Khedr ve ark. kanserle ilişkili nöropatik ağrıda rTMS kullanımını araştıran bir RKÇ yapmıştır (167). Çalışmada, en az 2 aydır medikal tedaviye dirençli lateralize nöropatik ağrıları olan 30 katılımcı değerlendirilmiştir. Çalışma esnasında katılımcılar medikal tedavilerine devam etmiştir. Katılımcılar M1 bölgesine 20 Hz. frekansta, motor eşiğin %80'i şiddetinde, her seansta 2000 atım uygulanan protokol açısından aktif ve taklit olarak iki gruba randomize edilmiştir.

Depresyon ve ağrı skorlarında tedaviden sonraki 15 güne kadar devam eden anlamlı bir azalma bulunmuş ama değerler tedaviden 1 ay sonra başlangıç değerlerine dönmüştür.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 2020 Mart ile 2020 Eylül tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

TDD tedavisi için, tedavi ekibi tarafından rTMS önerilen ayaktan ve yatan hastalardan, aşağıdaki dahil etme ve dışlama kriterleri açısından değerlendirilerek uygun olanlara çalışma anlatılmış ve katılmayı kabul eden 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için yapılan analizde 1. tip hata miktarı 0.05, testin gücü %80 iken iki ortalama arasında anlamlı bir fark saptanabilmesi için çalışma grubunda gerekli olan minimum örneklem genişliği olarak 2 bulunmuştur. Çalışmanın güvenilirliği ve olası kayıplar göz önüne alınarak, çalışmaya 20 gönüllü alınması planlanmıştır.

3.3. Katılımcılar için Dahil Edilme Kriterleri:

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ayaktan veya yatırılarak takip edilip, 1 uzman tarafından klinik görüşme yoluyla en az 1 ilaca dirençli majör depresyon (TDD) olduğu değerlendirilip, rTMS uygulaması planlanmış olma

3.4. Katılımcılar için Dışlama Kriterleri:

1- Aktif intihar düşüncesinin olması

2- Majör Depresyon ve Anksiyete Bozukluğu dışında psikiyatrik ek hastalığının olması

3- Nörolojik hastalık öyküsü olması

4- Yapılan nörolojik muayene sonrası duyu kusuru olduğu değerlendirilenler

3.5. Etik Açıklamalar

Bu çalışma, gönüllülük esasına dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmış ve katılımları konusunda hiçbir baskı yapılmamıştır. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/03/2020 tarihli ve 221 sayılı kararıyla etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.6. Çalışmanın Aşamaları

Katılımcılara rTMS tedavisi öncesi, yani 1. seans öncesi BDE, HAM-D, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), KAE uygulanmıştır. Daha sonra hastalara ağrılı uyaran vermek için Hydaz'ın 4507GAz2-1404 kodlu Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) cihazı kullanılmıştır. Literatürde, hastalara ağrılı uyaran vermek için kapsaisin uygulaması, elektrik uyarısı ya da termal uyaranların kullanılması daha yaygın tercih edilmekle birlikte; etik kaygılarla çalışmamızda bu uyaran çeşitleri tercih edilmemiş, hastaların tedavisinde de kullanılan ve yan etki olasılığı daha düşük olup daha güvenilir olduğu için TENS tercih edilmiştir. TENS uygulaması, her hasta için hissedebileceği en düşük şiddette ağrılı uyaran verme imkanı vermektedir; ayrıca

halihazırda tedavi amacıyla kullanılan bir yöntem olması nedeni ile gönüllülere herhangi bir zarar verme olasılığının düşük olduğu değerlendirilmiştir (168). TENS uygulaması, neredeyse tamamen noninvaziv ve hastanın kendi kendine uygulayabileceği kadar kolaydır; hamilelerde dahi uygulanabilmektedir (168, 169). TENS uygulamasının yan etkileri ile ilgili vaka bildirimlerinde bunların nadir görüldüğü, etkilerin hafif düzeyde olduğu bildirilmiştir (170, 171).

Ağrı algısının değerlendirilmesi aşamasında öncelikle, katılımcıların önkol bölgesine başlangıç olarak 1 miliamper (mA) sabit düz akım uygulanmıştır. Daha sonra bu cihaz üzerindeki akım şiddetini arttıran buton, katılımcı sözel olarak ağrıyı ilk hissettiğini söylediği şiddete kadar arttırılmıştır. Katılımcının karıncalanma ya da uyuşma şeklindeki ağrıyı ilk hissettiği değer, ağrı eşiği olarak kaydedilmiştir. Daha sonra akım şiddeti, katılımcının durdurulmasını istediği (dayanabildiği) noktaya kadar yavaşça arttırılmıştır; bu değer ise ağrı toleransı olarak kaydedilmiştir. TENS uygulamasının hemen ardından, katılımcılardan ilk hissettikleri ve son hissettikleri ağrı düzeylerini VAS üzerinde işaretlemeleri istenmiştir.

3.7. rTMS Protokolü

Çalışmada rTMS uygulaması için, Neurosoft'un Neuro-MS/D model TMS cihazı kullanılmıştır. Cihazın bobini 8-coil tipindedir. İlk seanstan önce; orta interauriküler hattın verteksten 5 cm lateraline, kademeli arttırılan uyarı ile kontrlateral el parmaklarında istemsiz kasılma gözlenmesine dayalı istirahat motor eşiği belirlenmiştir. Tedavinin uygulama şiddeti, bu belirlenen motor eşiğin %120'si olarak kararlaştırılmıştır. Tedavinin uygulama yeri, 5 cm kuralına göre

belirlenmiştir. 5 cm kuralına göre, parasagittal plan üzerinde, motor eşiğin belirlendiği motor korteksin 5 cm anterioru uygulama yeri olarak kabul edilmiştir. Bu alan sol DLPFC'ye denk gelmektedir. Bu yöntem, sol DLPFC'ye rTMS uygulayabilmek için en sık kullanılan ve en pratik yöntemlerden birisidir (172). Uygulama yeri belirlendikten sonra, bobin sagittal hatta 45 derecelik bir açı ile saçlı deri üzerine konumlandırılmıştır.

Hastalara her rTMS seansında; diziler arasında 11 saniye boşluk bırakılarak, her dizide 40 atım olmak üzere ardışık 75 dizi şeklinde, 10 Hz. frekansta, motor eşiğin %120'si şiddetinde, toplam 19 dakika içerisinde 3000 atım uygulanmıştır. Bu protokol, 20 günde toplam 20 defa uygulanmıştır. Seanslar sadece hafta içi günlerde uygulanmıştır.

3.8. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın kısa bir özetinin bulunduğu, hastanın hangi verilerinin kaydedileceği, bu verilerin kimler tarafından ve hangi şartlar altında kullanılabileceğini belirten bir formdur. Hastalardan bu formu dikkatlice okumaları, kendi rızalarıyla katılmayı kabul ederlerse imzalamaları istenmiştir.

3.8.2. Sosyodemografik Veri Formu

Bu çalışma için hazırlanmış olup, katılımcıların kendileri ile yapılan görüşmelerden alınan bilgiler ile kaydedilmiştir.

3.8.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Aaron Beck tarafından 1961 yılında; depresyonun somatik, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtilerinin derecesini ölçmek ve tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek amacıyla oluşturulan, 21 maddelik bir ölçektir (173). Özbildirime dayalıdır ve likert tiptedir. Her bir soru 0 ile 3 arasında puanlanabilir. Ölçeğin toplam puanlarında; 0-9 arası minimal, 10-16 arası hafif, 17-29 arası orta, 30-63 arası şiddetli olarak yorumlanmaktadır. Ülkemizdeki geçerlik ve güvenirliği Tegin tarafından 1987’de yapılmıştır (174).

3.8.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Max Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Majör depresyonda geniş bir kullanım alanı olan ölçek, klinisyen tarafından değerlendirilmektedir. Ölçeğin Hamilton tarafından 17 madde şeklinde modifiye edilmiş hali günümüzde kullanılmaktadır. Depresyon düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için en yaygın kullanılan ölçeklerden biridir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2 arasında, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiş olup, toplamda en fazla 53 puan alınabilir. 0-7 puan arası “Depresyon yok”, 8-15 arası “Hafif depresyon”, 16-28 arası “Orta depresyon”, 29 ve üzeri “Ağır depresyon” olarak nitelendirilmektedir (175). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından 2001’de yapılmıştır (176).

3.8.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Max Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir. Anksiyete Bozuklukları ve ayırıcı tanı açısından majör depresyon hastalarında geniş bir kullanım alanı olan olup, klinisyenler tarafından değerlendirilen bir ölçektir. Ruhsal ve bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşmaktadır. 0-17 puan arası hafif, 18-24 arası orta, 25 puan ve üzeri ise şiddetli olarak nitelendirilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yazıcı ve ark. tarafından 1998'de yapılmıştır (177).

3.8.6. Kısa Ağrı Envanteri (KAE)

Ağrıyı değerlendirmek için kullanılabilecek kısa, anlaşılması kolay bir değerlendirme yöntemidir. Anket 0'dan 10'a kadar sayısal değerlendirme skalalarını içerir. 1-4 hafif, 5-6 orta, 7-10 puan aralığı ise şiddetli ağrı olarak tanımlanır. Ağrının şiddetini, lokalizasyonunu, ağrıya yönelik kullanılan tıbbi tedavileri ve ağrının günlük fonksiyonlar üzerine olan etkisini değerlendirir. Son 24 saat veya son 7 günde ağrıda ne kadar azalma veya artma olduğunu sorgular. Ağrı yakınmasını; en şiddetli ağrı, en az şiddetli ağrı, ortalama ağrı ve şu anki ağrı şeklinde kategorize ederek sorgulamaktadır. Ağrının işlevsellik üzerine etkisini, aile-ev sorumluluğu, rekreasyon, meslek, cinsel yaşam, uyku, yaşam destek aktiviteleri, sosyal aktivite, kişisel bakım alanları içerisinde sorgular. Anketin doldurulması yaklaşık 5 dakika zaman almaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Dicle ve ark. tarafından 2009'da yapılmıştır (178).

3.8.7. Vizüel Analog Skala (VAS)

Bu skala, sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale getirmek için kullanılır. 100 milimetrelik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinden kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya bir nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Örneğin ağrı için; bir uca “Hiç ağrım yok”, diğer uca “Çok şiddetli ağrı” yazılır ve hasta o andaki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı uçtan hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir (179). Testin bir dilinin olmaması ve uygulamasının kolaylığı, önemli avantajlarıdır.

3.9. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde, örnekleme yer alan kişi sayısı 30’un altında olduğundan verilerin analizinde nonparametrik testler kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde betimsel analiz yöntemleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırmasında İlişkili Ölçümler İçin Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için de Spearman Korelasyon analiz yöntemleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi açısından $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 1: Katılımcılara Ait Sosyodemografik Veriler

Değişkenler	N	%
Cinsiyet		
Kadın	14	70
Erkek	6	30
Medeni Durum		
Bekâr	3	15
Evli	16	80
Boşanmış	1	5
Eğitim Durumu		
İlkokul	5	25
Ortaokul	5	25
Lise	2	10
Ön lisans/Lisans	7	35
Lisansüstü	1	5
Çalışma Durumu		
Hiç çalışmamış	10	50
Halen çalışıyor	7	35
Şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmıyor	1	5
Başka nedenlerle çalışmıyor	2	10
	Ort.	ss
Yaş	45.40	11.11

Çalışmaya 20 tedaviye dirençli majör depresyon hastası katılmıştır. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler açısından bakıldığında, katılımcıların %70'i kadın olup, %30'u erkektir. Katılımcıların medeni durumuna bakıldığında, 3'ü bekar, 16'sı evli ve 1'i de boşanmıştır. Eğitim durumuna göre dağılım, katılımcıların %25'i ilkokul, %25'i ortaokul, %10'u lise, %35'i ön lisans/lisans ve %5'i lisansüstü mezunudur. Katılımcılardan 10'u hiç çalışmamış, 7'si halen çalışmakta, 1'i şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmamakta ve 2'si de başka nedenlerle çalışmamaktadır. Katılımcıların yaş ortalaması 45.40 ± 11.11 'dir. Bu veriler Tablo 1'de de gösterilmiştir.

Tablo 2: Katılımcıların Hastalıkları ile İlgili Verilerinin Dağılımı

Değişkenler	N	%
Hastaneye Yatış Öyküsü		
Olan	10	50
Olmayan	10	50
Hastaneye Yatış Sayısı		
Yok	10	50
Bir	7	35
İki	1	5
Üç	1	5
Dört	1	5
Kullandığı İlaç Tedavisi		
AD ilaçlar	7	35
AD, AP ve Anksiyolitik Kombinasyonları	4	20
AD, AP ve DDD Kombinasyonları	3	15
AD ve DDD Kombinasyonları	3	15
AD, DDD ve Anksiyolitik Kombinasyonları	2	10
AD ve Anksiyolitik Kombinasyonları	1	5
Kronik Fiziksel Hastalığı		
Olmayan	12	60
Olan	8	40
Kronik Fiziksel Hastalık		
Olmayan	12	60
Hipertansiyon	3	15
Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus	1	5
Sistemik Lupus Eritematozus	1	5
Hipotiroidi	1	5
Migren	1	5
Psöriyatik artrit, Fibromyalji	1	5
Ailede Kronik Fiziksel Hastalığı		
Olmayan	15	75
Olan	5	25
Ailede Kronik Fiziksel Hastalık		
Yok	15	75
Hipertansiyon	3	15
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1	5
Alerjik astım, Diyabetes Mellitus	1	5

Katılımcıların hastalık özelliklerine ait veriler sosyodemografik veri formu ile elde edilmiş ve incelenmiştir. Katılımcıların %50'sinin hastaneye yatış öyküsü mevcuttur. 7 katılımcının bir, 1 katılımcının iki, 1 katılımcının üç ve 1

katılımcının da dört defa hastaneye yatışı olmuştur. Katılımcıların %35'i antidepresan (AD); %20'si antidepresan, antipsikotik (AP) ve anksiyolitik kombinasyonları, %15'i antidepresan, antipsikotik ve duygudurum düzenleyici (DDD) kombinasyonları, %15'i antidepresan ve duygudurum düzenleyici kombinasyonları, %10'u antidepresan, duygudurum düzenleyici ve anksiyolitik kombinasyonları ve %5'i de antidepresan ve anksiyolitik kombinasyonları kullanmaktadır. Hastalar bu tedavilerini kullanmaya rTMS tedavisi süresince de devam etmişlerdir. Katılımcıların %40'ının kronik fiziksel hastalığı olup, bunlardan 1'inde hipertansiyon, 1'inde hipertansiyon ve diyabetes mellitus, 1'inde sistemik lupus eritematozus, 1'inde hipotiroidi, 1'inde migren ve 1'inde psöriyatik artrit ve fibromyalji mevcuttur. Katılımcılardan beşinin ailesinde kronik fiziksel hastalık bulunmaktadır; bunların 3'ünde hipertansiyon, 1'inde KOAH ve 1'inde de alerjik astım ve diyabetes mellitus bulunmaktadır. Bu veriler Tablo 2'de de gösterilmiştir.

Tablo 3: Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hastalık Şiddetleri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	N	%	N	%
BDE: Minimal Depresyon	0	0	4	20
BDE: Hafif Depresyon	1	5	4	20
BDE: Orta Depresyon	9	45	10	50
BDE: Şiddetli Depresyon	10	50	2	10
HAM-D: Depresyon Yok	0	0	2	10
HAM-D: Hafif Depresyon	1	5	14	70
HAM-D: Orta Depresyon	17	85	4	20
HAM-D: Ağır Depresyon	2	10	0	0
HAM-A: Hafif Anksiyete	4	20	17	85
HAM-A: Orta Anksiyete	12	60	3	15
HAM-A: Şiddetli Anksiyete	4	20	0	0

Katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastalık şiddetleri BDE ve HAM-D kullanılarak, eşlik eden anksiyete belirtilerinin şiddeti de HAM-A kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

BDE puanlarında 0-9 arası minimal, 10-16 arası hafif, 17-29 arası orta ve 30-63 arası şiddetli olarak; HAM-D puanlarında 0-7 arası depresyon olmaması, 8-15 arası hafif depresyon, 16-28 arası orta depresyon ve 29-53 arası ağır depresyon olarak; HAM-A puanlarında ise 0-17 arası hafif anksiyete, 18-24 arası orta anksiyete, 25-56 arası ise şiddetli anksiyete olarak belirlenmiştir.

Tedaviden önce yapılan değerlendirmede BDE'ye göre hastaların 1'i hafif depresyon (%5), 9'u orta depresyon (%45), 10'u şiddetli depresyon (%50); HAM-D'ye göre 1'i hafif depresyon (%5), 17'si orta depresyon (%85), 2'si ağır depresyon (%10) olarak değerlendirilmiştir. Eşlik eden anksiyete belirtilerini ölçen HAM-A'ya göre hastaların 4'ü hafif anksiyete (%20), 12'si orta anksiyete (%60), 4'ü şiddetli anksiyete (%20) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tedaviden sonra yapılan değerlendirmede BDE'ye göre hastaların 4'ü tam remisyonda (%20), 4'ü hafif depresyon (%20), 10'u orta depresyon (%50), 2'si şiddetli depresyon (%10); HAM-D'ye göre hastaların 2'si tam remisyonda (%10), 14'ü hafif depresyon (%70), 4'ü orta depresyon (%20) olarak değerlendirilmiştir. Eşlik eden anksiyete belirtilerini ölçen HAM-A'ya göre hastaların 17'si hafif anksiyete (%85), 3'ü orta anksiyete (%15) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 4: Katılımcıların rTMS Tedavisine Yanıt Açısından Değerlendirilmesi

	BDE		HAM-D		HAM-A	
	N	%	N	%	N	%
Remisyona giren	4	20	2	10	0	0
Remisyona girmeyen	16	80	18	90	20	100
Tedaviye yanıt veren	11	55	13	65	4	20
Tedaviye yanıt vermeyen	9	45	7	35	16	80
Tedaviye kısmi yanıt veren	6	30	4	20	11	55

Katılımcıların uygulanan rTMS tedavisine yanıt verip vermediklerini incelemek üzere hastalara tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında BDE, HAM-D ve HAM-A uygulanmıştır. Bu veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ile tedavi sonrasındaki BDE, HAM-D ve HAM-A puanları karşılaştırıldığında; puanlarda %50'den fazla gerileme olduysa hastanın tedaviye yanıt verdiği, puanlarda %50'den az gerileme olduysa veya gerileme olmadıysa veya ilerleme olduysa hastanın tedaviye yanıt vermediği, puanlarda %50 ile %25 arasında bir gerileme olduysa hastanın tedaviye kısmi yanıt verdiği kabul edilmiştir. Tedavi sonrasında BDE puanı 9'un altındaysa, HAM-D ve HAM-A puanı 7'nin altındaysa hastanın remisyona girdiği kabul edilmiştir.

Bu kabuller açısından BDE'ye göre 4 hastanın remisyona girdiği (%20), HAM-D'ye göre 2 hastanın remisyona girdiği (%10), HAM-A'ya göre hiçbir hastanın remisyona girmedikleri (%0) görülmüştür. BDE'ye göre 11 hastanın tedaviye yanıt verdiği (%55), 9 hastanın tedaviye yanıt vermediği (%45), 6 hastanın tedaviye kısmen yanıt verdiği (%30) değerlendirilmiştir. HAM-D'ye göre 13 hastanın tedaviye yanıt verdiği (%65), 7 hastanın tedaviye yanıt

vermediği (%35), 4 hastanın tedaviye kısmi yanıt verdiği (%20) değerlendirilmiştir. HAM-A'ya göre, 4 hastanın tedaviye yanıt verdiği (%20), 16 hastanın (%80) tedaviye yanıt vermediği, 11 hastanın tedaviye kısmi yanıt verdiği (%55) değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 5: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerine Ait Ortalamalar (Ort.) ve Standart Sapmalar (ss)

Ölçümler	Tedaviden Önce		Tedaviden Sonra		Z	p
	Ort.	ss	Ort.	ss		
BDE	31.05	9.96	18	8.57	Z=-3.848	p<.001
HAM-D	22.80	5.78	12.60	5.20	Z=-3.826	p<.001
HAM-A	21.20	5.62	13.40	4.27	Z=-3.728	p<.001

Katılımcılara tedaviden önce ve tedaviden sonra uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A ölçeklerinin puanları karşılaştırılmıştır ve Tablo 5'te gösterilmiştir. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası BDE (Z=-3.848, p<.001), HAM-D (Z=-3.826, p<.001) ve HAM-A (Z=-3.728, p<.001) puanları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Katılımcıların tedavi öncesi BDE puanları (Ort.=31.05±9.96), tedavi sonrası puanlarından (Ort.=18±8.57); tedavi öncesi HAM-D puanları (Ort.=22.80±5.78), tedavi sonrası puanlarından (Ort.=12.60±5.20); tedavi öncesi HAM-A puanları (Ort.=21.20±5.62), tedavi sonrası puanlarından (Ort.=13.40±4.27) anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 6: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerinin Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Tedavi Öncesi ve Sonrası	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
BDE	Negatif Sıra	19	10.95	208	-3.848*	.000
	Pozitif Sıra	1	2	2		
	Eşit	0				
HAM-D	Negatif Sıra	19	10	190	-3.826*	.000
	Pozitif Sıra	1	0	0		
	Eşit	0				
HAM-A	Negatif Sıra	18	9.5	171	-3.728*	.000
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	2				
*p<0.001						

Tablo 6’da da gösterildiği üzere, katılımcıların %95’inin BDE ve HAM-D puanlarında, %80’inin HAM-A puanlarında gerileme olmuştur ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 7: Katılımcılara Uygulanan Ağrı Algısı Değerlendirmelerinden KAE’nin 1 ve 7. Maddelerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Verileri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	N	%	N	%
Madde 1: Yaşamımız boyunca zaman zaman birçok ağrı deneyimleriz (minör baş ağrısı, burkulma, diş ağrısı gibi). Bugünkü (son 24 saatteki) ağrınız her zaman yaşadığınız ağrı çeşidinden farklı mı?				
Ağrı yaşamıyorum	6	30	9	45
Evet	11	55	9	45
Hayır	3	15	2	10
Madde 7: Ağrınız için tedavi ya da ilaç alıyor musunuz?				
Tedavi almıyorum	13	65	18	90
Tedavi alıyorum	7	35	2	10

Katılımcıların KAE’nin 1 ve 7. maddelerine verdikleri yanıtlar Tablo 7’de gösterilmiştir. Buna göre tedavi öncesinde katılımcıların %30’u, tedavi sonrasında %45’i son 24 saat içerisinde ağrı yaşamadığını; tedavi öncesinde %55’i, tedavi

sonrasında %45'i son 24 saat içerisinde her zamankinden farklı bir ağrı yaşadığını; tedavi öncesinde %15'i, tedavi sonrasında %10'u her zamanki gibi bir ağrı yaşadığını belirtmiştir. Katılımcıların tedavi öncesinde %65'i, tedavi sonrasında %90'ı son 24 saat içerisinde ağrıları nedeniyle herhangi bir ilaç kullanmadıklarını belirtmiştir. Bu veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Katılımcılara Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Uygulanan Ağrı Algısı Değerlendirmelerine Ait Ortalamalar (Ort.) ve Standart Sapmalar (ss)

Ölçümler	Tedaviden Önce		Tedaviden Sonra		Z	p
	Ort.	ss	Ort.	ss		
KAE-son 24 saatteki en kötü ağrı	3.90	3.11	1.55	1.73	Z=-3.194	p<.01
KAE-son 24 saatteki en hafif ağrı	1.70	1.92	0.45	1.00	Z=-2.807	p<.01
KAE-son 24 saatteki ortalama ağrı	2.80	2.38	1.05	1.15	Z=-3.089	p<.01
KAE-şu anki ağrı	2.65	2.48	0.90	1.37	Z=-3.090	p<.01
KAE-Genel Aktivite	3.05	2.82	1.35	1.56	Z=-3.074	p<.01
KAE-Emosyonel Durum	3.45	3.05	1.35	1.72	Z=-3.192	p<.01
KAE-Yürüyebilme	0.80	1.40	0.25	0.55	Z=-2.032	p<.05
KAE-Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi	0.60	1.64	0.10	.31	Z=-1.890	p=.059
KAE-Diğer İnsanlarla İlişkiler	1.45	1.88	0.55	1.28	Z=-2.552	p<.05
KAE-Uyuma	1.95	2.35	0.45	1.00	Z=-2.677	p<.01
KAE-Yaşamdan Zevk Alma	3.15	2.98	1.25	1.41	Z=-2.952	p<.01
Ağrı Eşiği	2.35	0.49	2.35	0.49	Z=0	p=1.000
VAS-Ağrı Eşiği	2.20	1.51	1.37	0.75	Z=-3.080	p<.01
Ağrı Toleransı	5.95	1.32	6.30	1.26	Z=-2.333	p<.05
VAS-Ağrı Toleransı	7.34	1.72	6.42	1.78	Z=-2.295	p<.05

Katılımcılara uygulanan KAE ve VAS ölçeklerinin tedavi öncesi ve sonrası puanları karşılaştırılmıştır ve Tablo 8’de gösterilmiştir. Katılımcıların tedaviden önce ve tedaviden sonra KAE ile bakılan, son 24 saatteki en kötü ağrı ($Z=-3.194$, $p<.01$), son 24 saatteki en hafif ağrı ($Z=-2.807$, $p<.01$), son 24 saatteki ortalama ağrı ($Z=-3.089$, $p<.01$), şu anki ağrı ($Z=-3.090$, $p<.01$), Genel Aktivite ($Z=-3.074$, $p<.01$), Emosyonel Durum ($Z=-3.192$, $p<.01$), Yürüyebilme ($Z=-2.032$, $p<.05$), Diğer İnsanlarla İlişkiler ($Z=-2.552$, $p<.05$), Uyuma ($Z=-2.677$, $p<.01$), Yaşamdan Zevk Alma ($Z=-2.952$, $p<.01$) puanları arasında anlamlı fark varken, Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi ($Z=-1.890$, $p=.059$) puanları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Katılımcıların VAS Ağrı Eşiği ($Z=-3.080$, $p<.01$), Ağrı Toleransı ($Z=-2.333$, $p<.05$) ve VAS Ağrı Toleransı ($Z=-2.295$, $p<.05$) puanları arasında anlamlı fark varken, Ağrı Eşiği ($Z=0$, $p=1.000$) puanları arasında anlamlı fark yoktur.

Katılımcıların KAE ile değerlendirilen son 24 saatteki en kötü ağrı puanları tedavi öncesinde (Ort.= 3.90 ± 3.11), tedavi sonrasında (Ort.= 1.55 ± 1.73); son 24 saatteki en hafif ağrı puanları tedavi öncesinde (Ort.= 1.70 ± 1.92), tedavi sonrasında (Ort.= 0.45 ± 1.00); son 24 saatteki ortalama ağrı puanları tedavi öncesinde (Ort.= 2.80 ± 2.38), tedavi sonrasında (Ort.= 1.05 ± 1.15); şu anki ağrı puanları tedavi öncesinde (Ort.= 2.65 ± 2.48), tedavi sonrasında (Ort.= 0.90 ± 1.37); Genel Aktivite puanları tedavi öncesi (Ort.= 3.05 ± 2.82), tedavi sonrasında (Ort.= 1.35 ± 1.56); Emosyonel Durum puanları tedavi öncesinde (Ort.= 3.45 ± 3.05), tedavi sonrasında (Ort.= 1.35 ± 1.72); Yürüyebilme puanları tedavi öncesinde (Ort.= 0.80 ± 1.40), tedavi sonrasında (Ort.= 0.25 ± 0.55); Diğer İnsanlarla İlişkiler puanları tedavi öncesinde (Ort.= 1.45 ± 1.88), tedavi sonrasında (Ort.= 0.55 ± 1.28);

Uyuma puanları tedavi öncesinde ($\text{Ort.}=1.95\pm2.35$), tedavi sonrasında ($\text{Ort.}=0.45\pm1.00$); Yaşamdan Zevk Alma puanları tedavi öncesinde ($\text{Ort.}=3.15\pm2.98$), tedavi sonrasında ($\text{Ort.}=1.25\pm1.41$) anlamlı olarak daha yüksektir.

Ağrı algısı açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ağrı eşiği puanları arasında fark bulunmamıştır ($\text{Ort.}=2.35\pm0.49$). VAS Ağrı eşiği puanları açısından bakıldığında katılımcıların tedavi öncesi puanları ($\text{Ort.}=2.20\pm1.51$), tedavi sonrası puanlarından ($\text{Ort.}=1.37\pm0.75$) anlamlı olarak daha fazladır. Tersine, ağrı toleransı puanları açısından bakıldığında katılımcıların tedavi öncesi puanları ($\text{Ort.}=5.95\pm1.32$), tedavi sonrası puanlarından ($\text{Ort.}=6.30\pm1.26$) anlamlı olarak daha düşüktür. VAS ağrı toleransı puanları açısından bakıldığında katılımcıların tedavi öncesi puanları ($\text{Ort.}=7.34\pm1.72$), tedavi sonrası puanlarından ($\text{Ort.}=6.42\pm1.78$) anlamlı olarak daha fazladır.

Tablo 9: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Önce Uygulanan Ağrı Algısı Ölçümlerinin Tedavi Sonrasındaki Sonuçlarla Karşılaştırılması

Ölçekler	Tedavi Öncesi ve Sonrası	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
KAE-son 24 saatteki en kötü ağrı	Negatif Sıra	13	7	91	-3.194**	.001
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	7				
KAE-son 24 saatteki en hafif ağrı	Negatif Sıra	9	5	45	-2.807**	.005
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	11				
KAE-son 24 saatteki ortalama ağrı	Negatif Sıra	12	6.5	78	-3.089**	.002
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	8				
KAE- şu anki ağrı	Negatif Sıra	12	6.5	78	-3.090**	.002
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	8				
KAE-Genel Aktivite	Negatif Sıra	12	6.5	78	-3.074**	.002
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	8				
KAE-Emosyonel Durum	Negatif Sıra	13	7	91	-3.192**	.001
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	7				
KAE-Yürüyebilme	Negatif Sıra	5	3	15	-2.032*	.042
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	15				
KAE-Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi	Negatif Sıra	4	2.5	10	-1.890	.059
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	16				
KAE-Diğer İnsanlarla İlişkiler	Negatif Sıra	8	4.5	36	-2.552*	.011
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	12				
KAE-Uyuma	Negatif Sıra	9	5	45	-2.677**	.007
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	11				
KAE-Yaşamdan Zevk Alma	Negatif Sıra	11	6	66	-2.952**	.003
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	9				
Ağrı Eşiği	Negatif Sıra	0	0	0	0	1.000
	Pozitif Sıra	0	0	0		
	Eşit	20				
VAS-Ağrı Eşiği	Negatif Sıra	14	9.11	127.5	-3.080**	.002
	Pozitif Sıra	2	4.25	8.5		
	Eşit	4				
Ağrı Toleransı	Negatif Sıra	1	5	5	-2.333*	.020
	Pozitif Sıra	8	5	40		
	Eşit	11				
VAS-Ağrı Toleransı	Negatif Sıra	15	10.13	152	-2.295*	.022
	Pozitif Sıra	4	9.5	38		
	Eşit	1				

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

KAE'nin tedaviden önce ve tedaviden sonraki verileri karşılaştırılmıştır ve bu veriler Tablo 9'da gösterilmiştir. Buna göre katılımcıların %65'inin en kötü ağrı değerinde, %45'inin en hafif ağrı değerinde, %60'ının ortalama ağrı değerinde, %60'ının şu anki değerinde azalma olmuştur. Yine katılımcıların %60'ının Genel Aktivite değerinde, %65'inin Emosyonel Durum değerinde, %25'inin Yürüyebilme değerinde, %20'sinin Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi değerinde, %40'ının Diğer İnsanlarla İlişkiler değerinde, %45'inin Uyuma değerinde, %55'inin Yaşamdan Zevk Alma değerinde azalma olmuştur. Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi değerindeki değişim haricindeki diğer değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Katılımcıların ağrı algısının tedaviden önce ve tedaviden sonraki verileri karşılaştırılmıştır ve bu veriler Tablo 9'da gösterilmiştir. Buna göre katılımcıların ağrı eşiği ölçümlerinde değişiklik olmamıştır. Katılımcıların %70'inin VAS ağrı eşiği ölçümünde azalma olmuştur. Katılımcıların %40'ının ağrı toleransı artmıştır. Katılımcıların %75'inin VAS ağrı toleransı ölçümünde artma olmuştur. Ağrı eşiği ölçümü hariç diğer ölçümlerdeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Tablo 10: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Önce Uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A, KAE Ölçekleri ve Ağrı Algısı Ölçümleri Arasındaki İlişki

Ölçümler	BDE	HAM-D	HAM-A
KAE-son 24 saatteki en kötü ağrı	.034	.029	.273
KAE-son 24 saatteki en hafif ağrı	.367	-.071	.050
KAE-son 24 saatteki ortalama ağrı	.188	-.034	.136
KAE- şu anki ağrı	.148	.001	.228
KAE-Genel Aktivite	.212	.046	.236
KAE-Emosyonel Durum	.208	.007	.165
KAE-Yürüyebilme	-.031	.144	.205
KAE-Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi	.198	-.122	-.064
KAE-Diğer İnsanlarla İlişkiler	.315	-.224	.031
KAE-Uyuma	.109	-.086	-.034
KAE-Yaşamdan Zevk Alma	.230	.172	.333
Ağrı Eşiği	-.127	-.256	-.301
VAS-Ağrı Eşiği	.223	.301	.437
Ağrı Toleransı	.013	-.674**	-.702**
VAS-Ağrı Toleransı	-.196	.370	.279
**p<0.01			

Katılımcılara tedavi öncesi uygulanan BDE, HAM-D ve HAM-A, KAE ve VAS ölçümleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır ve bu veriler Tablo 10’da gösterilmiştir. Veriler incelendiğinde, ağrı toleransı ile HAM-D ($r=-.674$, $p<.01$) ve HAM-A ($r=-.702$, $p<.01$) puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu, diğer ölçümler arasında ise anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır.

Tablo 11: Katılımcılara rTMS Tedavisinden Sonra Uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A Ölçekleri ve Ağrı Algısı Ölçümleri Arasındaki İlişki

Ölçümler	BDE	HAM-D	HAM-A
KAE-son 24 saatteki en kötü ağrı	-.359	-.435	-.060
KAE-son 24 saatteki en hafif ağrı	-.176	-.363	.090
KAE-son 24 saatteki ortalama ağrı	-.294	-.443	-.075
KAE-şu anki ağrı	-.173	-.288	.071
KAE-Genel Aktivite	-.124	-.206	.092
KAE-Emosyonel Durum	-.009	-.087	.159
KAE-Yürüyebilme	-.283	-.159	-.091
KAE-Derin Solunum ve Öksürme Egzersizi	-.058	.000	.029
KAE-Diğer İnsanlarla İlişkiler	-.159	-.103	.175
KAE-Uyuma	-.151	-.071	.064
KAE-Yaşamdan Zevk Alma	-.111	-.219	.084
Ağrı Eşiği	-.027	-.037	-.091
VAS-Ağrı Eşiği	.260	.276	.323
Ağrı Toleransı	.160	-.108	-.406
VAS-Ağrı Toleransı	-.255	-.408	-.035

Katılımcılara tedavi sonrasında uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A ölçekleri ve ağrı algısı ölçümleri arasındaki ilişkiye de bakılmış, bu veriler Tablo 11’de gösterilmiştir. Buna göre ölçümler arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 12: BDE, HAM-D ve HAM-A Ölçeklerine Göre Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Hastaların Ağrı Puanlarının Karşılaştırılması

Ağrı Ölçümü	Hasta Grubu	N	Ortalama	Ortalama Toplamı	U	p
VAS-Ağrı Eşiği	BDE Tedavi Yanıtı Olan	11	9.5	104.5	38.5	.412
	BDE Tedavi Yanıtı Olmayan	9	1172	105.5		
VAS-Ağrı Toleransı	BDE Tedavi Yanıtı Olan	11	9.73	107	41	.552
	BDE Tedavi Yanıtı Olmayan	9	11.44	103		
VAS-Ağrı Eşiği	HAM-D Tedavi Yanıtı Olan	13	9.42	122.5	31.5	.275
	HAM-D Tedavi Yanıtı Olmayan	7	12.5	87.5		
VAS-Ağrı Toleransı	HAM-D Tedavi Yanıtı Olan	13	10.65	138.5	43.5	.877
	HAM-D Tedavi Yanıtı Olmayan	7	10.21	71.5		
VAS-Ağrı Eşiği	HAM-A Tedavi Yanıtı Olan	4	8.5	34	24	.494
	HAM-A Tedavi Yanıtı Olmayan	16	11	176		
VAS-Ağrı Toleransı	HAM-A Tedavi Yanıtı Olan	4	13.75	55	19	.249
	HAM-A Tedavi Yanıtı Olmayan	16	9.36	155		
Ağrı Eşiği	BDE Tedavi Yanıtı Olan	11	10.64	117	48	.941
	BDE Tedavi Yanıtı Olmayan	9	10.33	93		
Ağrı Toleransı	BDE Tedavi Yanıtı Olan	11	9.68	106.5	40.5	.503
	BDE Tedavi Yanıtı Olmayan	9	11.50	103.5		
Ağrı Eşiği	HAM-D Tedavi Yanıtı Olan	13	10.85	141	41	.757
	HAM-D Tedavi Yanıtı Olmayan	7	9.86	69		
Ağrı Toleransı	HAM-D Tedavi Yanıtı Olan	13	10.69	139	43	.877
	HAM-D Tedavi Yanıtı Olmayan	7	10.14	71		
Ağrı Eşiği	HAM-A Tedavi Yanıtı Olan	4	7	28	18	.211
	HAM-A Tedavi Yanıtı Olmayan	16	11.38	182		
Ağrı Toleransı	HAM-A Tedavi Yanıtı Olan	4	10.13	40.5	30.5	.892
	HAM-A Tedavi Yanıtı Olmayan	16	10.59	168.5		

Hastalar BDE, HAM-D ve HAM-A ölçeklerine göre tedaviye yanıt verenler (ölçeklerinde %50 veya daha fazla oranda gerileme olanlar) ve vermeyenler (ölçeklerinde %50'den daha az oranda gerileme olanlar) şeklinde iki gruba ayrılmış ve ağrı algısı açısından karşılaştırılmıştır. Bu veriler Tablo 12'de gösterilmiştir. Tedavi etkinliğiyle ağrı algısı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



5. TARTIŞMA

5.1. Sosyodemografik Veriler

Tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında rTMS tedavisinin etkinliğinin ağrı algısı ile ilişkisini inceleyen bu çalışmaya başlangıçta 22 hasta alınmıştır. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 20'dir. Çalışmayı terk eden hastalar, tedaviye her gün ulaşım sağlamakta zorluk yaşadıklarını belirterek tedaviden ayrılmıştır.

Çalışmadaki hastaların çoğunluğu kadın cinsiyetindedir (n=14) ve orta yaş grubunda ($45,4 \pm 11,11$) yer almaktadır. Majör depresyonun epidemiyolojisini inceleyen çalışmaların çoğu, majör depresyonun özellikle orta yaşlarda daha sık izlendiğini, ayrıca kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla sıklıkta görüldüğünü belirtmektedir (26, 180, 181). Çalışmamızdaki veriler, bu bilgilerle uyumlu gözükmektedir. Kadınlarda depresyonun neden daha sık görüldüğünü açıklamaya çalışan çalışmalar; bu farklılığın sorunlarla başa çıkma yöntemleri, kadının toplumsal ve kültürel konumu, beyin yapısı ve işlevleri ile ilgili farklılıklar, genetik ve üreme işlevleri gibi biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel birçok faktörün etkileşmesinden kaynaklandığını belirtir (182, 183). Çalışmamızdaki erkek hasta sayısı 6'dır. Depresyondaki erkeklerin, geleneksel yargılar ve daha fazla damgalanma kaygısı etkisiyle daha az başvurmasının (184, 185) da katılımcılar içinde kadınların daha fazla olmasına yol açtığı söylenebilir.

Çalışmamızda 7 hasta aktif olarak çalıştığını, 13 hasta aktif olarak çalışmadığını belirtmiştir. Çalışmamızdaki rTMS tedavi protokolü, haftada 5 gün ve 4 hafta boyunca ayaktan takip gerektirdiği için çalışan hastaların bu tedaviyi

kabul etme oranının daha düşük olduğu söylenebilir. Ülkemizde çalışanların çoğunluğunu erkeklerin oluşturuyor olması (186), çalışmada erkek hastaların daha az bulunuyor olmasını (n=6) açıklayabilir.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $45,4 \pm 11,11$ olup, birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (187-189). Ancak buna rağmen, rTMS'nin etkinliğinin daha genç yaşlarda daha iyi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (190). Yaş arttığında beynin atrofiye uğraması ve saçlı deri ile prefrontal korteks arasındaki mesafenin artması nedeniyle, rTMS'nin oluşturduğu manyetik alanın etkisinin azaldığı, nöroplastisitenin daha az görüldüğü bildirilmektedir (191).

Çalışmamızdaki hastaların %25'i ilkokul ve %25'i ortaokul mezunudur; %65'i çalışmamaktadır. Hastalarının eğitim seviyesinin ve sosyokültürel durumlarının düşük olduğu değerlendirilebilir. Bu durum, düşük sosyal sınıfa ait bireylerde majör depresyonun sıklığının arttığını bildiren çalışmalarla uyumludur (182).

Çalışmamızdaki hastaların %50'sinde (n=10), daha önce majör depresyon nedeniyle yatırılarak tedavi edilme öyküsü bulunmaktadır. Bu da hastaların tekrarlayan ataklar yaşadıklarını ve kronikleşme sürecine gittiklerini düşündürmektedir. Literatürde, tedaviye daha az dirençli majör depresyon hastalarında rTMS'nin etkinliğinin arttığına dair bilgiler bulunmaktadır (192-194).

Yapılan birçok çalışmada, sadece rTMS uygulanan hastalara göre, mevcut farmakolojik tedavilerine rTMS eklenen hastalarda tedavi yanıtının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (195, 196). Çalışmamızda da hastalar, rTMS alırken aynı zamanda farmakolojik tedavilerine devam etmiştir ve rTMS tedavisi boyunca

aldıkları ilaçların türünde, sayısında ya da dozunda değişiklik yapılmamıştır. Bunun da tedavi yanıtını arttırmış olduğu söylenebilir.

5.2. rTMS Tedavisi ve Tedaviden Önce ve Sonra Depresyon Şiddeti İçin Yapılan Ölçümler

Bu çalışma her gün 1 seans olmak üzere toplam 20 seans yapılmak üzere planlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda rTMS'nin 20'den fazla seans uygulandığında etkinliğinin artabileceği, ancak seans sayısı arttıkça tedaviyi bırakma oranlarının da artabileceği belirtilmiştir (197, 198). Bu sebeple rTMS tedavinin daha kısa sürelerde uygulanması günümüzde daha yaygındır (187, 190). Tedaviyi ve dolayısıyla çalışmayı bırakma oranlarını azaltmak için, çalışmamızda hastalara 20 seans rTMS uygulanmıştır.

Tolerasyon ve yan etkiler açısından bakıldığında; çalışmamızdaki yüksek frekansta (10 Hz), motor eşiğin %120'si şiddetinde, her seansta 3000 atım şeklinde uygulanan 20 seans rTMS uygulamasını tüm hastalar tolere edebilmiştir. Hastalara her seans öncesi yan etki yaşayıp yaşamadıkları sorulmuş, hastalar yan etki yaşamadıklarını belirtmiştir. Literatürde, rTMS'de en sık görülen yan etkinin baş ağrısı olduğu belirtilmektedir (95). 2008'de yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, TMS uygulanan hastaların %28'inde baş ağrısı olduğu belirtilmiştir (96). Seans boyunca vücudun duruşunun değiştirilmemeye çalışılmasının ve manyetik alanın baş ağrısına yol açıyor olabildiği değerlendirilmiştir (95). rTMS'nin en ciddi yan etkisi olarak epileptik nöbet gösterilmektedir (95). rTMS yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında, epileptik nöbet görülme riski artmaktadır (199, 200). Örneğin 50 Hz frekansta teta-burst olarak uygulanan

bir TMS tedavisini inceleyen bir sistematik gözden geçirmede, 4500 seansta 1 adet nöbet geliştiği görülmüştür (97). Çalışmamızda uygulanan 20 Hz. frekanstaki toplam 400 seansta epileptik nöbet görülmemiş olması, literatürle uyumludur. Yine başka çalışmalarda yaklaşık %28 ile görülen baş ağrısı yan etkisinin görülmemesinin nedeninin, örneklemin küçüklüğünün olabileceği değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalara günde 1 seans TMS uygulanmış ve tedavi 4 haftada (20 seansta) tamamlanmıştır. Bir çalışmada, TMS tedavi süresinin uzatılmasıyla tedavinin etkinliğinin arttığı tespit edilmiştir (4). Ancak tedavi süresi 4 haftadan daha ileri uzadıkça hastaların tedaviyi terk etme oranlarının da yükseldiği gözlemlenmiştir (197). Çalışmamızdaki tedavi süresi 4 hafta olarak belirlenmiştir ancak buna rağmen 2 hasta tedaviyi terk etmiştir. Bu durumun literatürler uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Her gün gelinmesi gereken 4 haftalık bir tedavide, bunun beklenen bir sayı olduğu değerlendirilebilir. rTMS tedavisi esnasında, günde birden fazla seans uygulamanın (198, 201) ve günlük daha fazla atım uygulamanın (202), tedaviyi terk etme oranlarını düşürdüğü belirlenmiştir (197). Yine bir çalışmada, günde 1 seans ile günde 2 seans uygulamanın karşılaştırıldığında, günde 2 seans alan grupta tedaviye yanıt ve remisyon oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (203). Dolayısıyla seans sayısının ve günlük atım sayısının artışının, tedavi yararlığını arttıran durumlar olduğu söylenebilir. Ancak tedavi süresi 4 haftadan daha ileriye doğru arttıkça tedaviyi bırakma oranlarının arttığı unutulmamalıdır.

Literatürde rTMS uygulanan hastalara bakıldığında, depresyon hastalarının HAM-D ortalama puanlarının 19-30 aralığında raporlandığı görülmektedir (66).

Katılımcıların 22.80 ± 5.78 olan tedavi öncesi HAM-D ortalaması, literatürle uyumludur. Hastalar BDE'ye göre 1'i hafif depresyon, 9'u orta depresyon ve 10'u ağır depresyon olarak ayrılmıştır. HAM-D'ye göre ise 1'i hafif depresyon, 17'si orta depresyon, 2'si ağır depresyon olarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmada BDE'de kadınların, yaşlıların, düşük eğitim düzeyi olanların, olduğundan yüksek puanları işaretlediği belirtilmiştir (204). Buna göre, çalışmamızda hastaların yarısının 8 yıl veya daha az bir süre eğitim almış olmasının ve hasta çoğunluğunun kadın olmasının, BDE'deki şiddet düzeyinin HAM-D'ye göre yüksek olmasını açıklayabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca HAM-D'nin aksine bir öz bildirim ölçeği olan BDE'de hastaların öznel depresif belirtilerini daha yüksek olarak yorumlamış olabilecekleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan 20 hastanın tedavi öncesi HAM-D ortalama puanları 22.80 ± 5.78 iken, tedavi sonrası 12.60 ± 5.20 'a ($Z = -3.826$, $p < .001$) gerilemiştir. BDE tedavi öncesi ortalama puanı 31.05 ± 9.96 iken, tedavi sonrası 18 ± 8.57 'e gerilemiştir ($Z = -3.848$, $p < .001$). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçlar hastaların rTMS'den fayda gördüğünü düşündürmektedir.

HAM-D'ye göre hastaların %65'i tedaviye yanıt vermiş, %35'i tedaviye yanıt vermemiş; %20'si tedaviye kısmen yanıt vermiştir; hastaların %10'unda remisyon sağlanmış, %90'ında remisyon sağlanamamıştır. BDE'ye göre hastaların %55'i tedaviye yanıt vermiş, %45'i tedaviye yanıt vermemiş; %30'u tedaviye kısmen yanıt vermiştir; hastaların %20'sinde remisyon sağlanmış, %80'inde remisyon sağlanamamıştır. Bu sonuçlar da hastaların depresyon açısından tedaviden fayda gördüğünü düşündürmektedir.

Eşlik eden anksiyete belirtilerini ölçen HAM-A'ya göre hastaların %20'si tedaviye yanıt vermiş, %80'i tedaviye yanıt vermemiş; %55'i tedaviye kısmen yanıt vermiştir; hastaların hiçbirinde remisyon sağlanamamıştır. Hastaların tedavi öncesi 21.20 ± 5.62 olan HAM-A ortalamalarının tedavi sonrasında 13.40 ± 4.27 'ye gerilemesi ($Z = -3.728$, $p < .001$), tedavinin eşlik eden anksiyete belirtileri üzerinde kısıtlı yararlı etkileri olduğunu düşündürmekle birlikte, bu etkinin, depresyon üzerine olan etki kadar belirgin olmadığı değerlendirilmiştir. Lefaucher ve ark. hazırladığı kanıta dayalı bir tedavi rehberinde, rTMS'nin anksiyete üzerine olan etkileri konusunda yapılmış kısıtlı sayıdaki çalışmanın yeterli kanıt düzeyi oluşturmadığı belirtilmiştir (205). TMS'nin, depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerindeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalarda, kısıtlı yararlı etkilerin olduğu gösterilmiştir ancak anksiyetenin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (86-89).

Literatürde rTMS'nin tedaviye dirençli majör depresyonda etkinliğini araştıran çalışmalarda hastaların mevcut farmakolojik tedavileri, sosyodemografik özellikleri, rTMS'nin toplam uyarı sayısı, veriliş süresi, atımların şiddeti, frekansı ve uygulama bölgesi ile ilgili veriler çok çeşitlidir; bu da çalışmalar arasında sağlıklı karşılaştırmalar yapmayı zorlaştırmaktadır.

2012'de yayınlanmış bir çalışmada, TDD hastalarında farmakolojik tedaviye ek olarak sol DLPFC üzerine, motor eşiğin %100'ü şiddetinde, 25 Hz. frekansta, 1000 atımlı 20 seans ile yapılan bir tedavi sonrasında HAM-D puanlarında 22.59 ± 5.92 'dan 10.50 ± 5.83 e düşüş saptanmış; hastaların %64'ünün tedaviye yanıt verdiği, %33'ünün remisyona girdiği bildirilmiştir (206). Bizim

çalışmamızda HAM-D'ye göre hastaların %65'i tedaviye yanıt vermiştir. Bu sonuçların uyumlu olduğu değerlendirilebilir.

2013'te yayınlanmış, 20 TDD olgusu ile yapılan 2 haftalık bir çalışmanın sonunda; sol DLPFK üzerine 20 Hz. frekansta, motor eşiğin %90'ı şiddetinde, 10 seans uygulanan TMS sonrası HAM-D puanları $23,5 \pm 1,9$ 'dan, $9,6 \pm 1,5$ 'ye düşmüş (%59 azalma); tedaviye cevap oranı %70 olarak bulunmuştur (187). Çalışmamızdaki hastalardaki HAM-D ortalama puanlarında %44,7 azalma olup tedaviye yanıtın %65 olduğu düşünüldüğünde, bu çalışmaya yakın sonuçlar ortaya çıktığı değerlendirilebilir ancak aradaki farkın çalışmamızda hastalara 10 Hz. frekanstaki rTMS uygulanmasından dolayı ortaya çıkmış olabileceği değerlendirilebilir.

2011'de yayınlanmış bir çalışmada, 21 TDD olgusuna 10 Hz. frekansta, motor eşiğin %110'u şiddetinde, seans başına 625 atım ile 4 haftalık rTMS tedavisi sonucunda HAM-D puanları $30,8 \pm 5$ 'ten, $19 \pm 6,3$ 'e gerilemiş, tedaviye yanıt veren hasta oranı %57 olarak bulunmuştur (207). Çalışmamızla benzer parametreleri kullanan bu çalışmayla benzer oranda tedaviye yanıt oranı yakalanmıştır.

Tedavi öncesi ölçek puanları daha düşük olan, yani hastalık şiddeti daha düşük olan hastalarda rTMS'nin etkinliğinin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (84). 2011'de yayınlanmış bir çalışmada 15 tedaviye dirençli majör depresyon hastasına; 10 Hz. frekansta, motor eşiğin %120'si şiddetinde, seans başına 3000 atım şeklinde uygulanan 4 haftalık tedavi neticesinde HAM-D ortalama puanlarında %15,4 azalma görülmüştür (208). O çalışmada hastaların

başlangıçta HAM-D ortalamaları 29.87 ± 7.1 olup, hastaların çoğunlukla ağır depresyon grubunda olduğu (HAM-D>28) görülmüştür. Bu nedenle o çalışmada HAM-D puanında, hastalarının çoğunluğu orta depresyon grubunda olan çalışmamızdaki %44,7 oranındaki azalmadan daha az oranda bir yanıt görülmesinin (%15,4 azalma) beklenebilecek bir durum olduğu değerlendirilmiştir.

2014'te yayınlanmış bir çalışmada, 24 tedaviye dirençli majör depresyon olgusuna 20 Hz. frekansta (yüksek frekans) ve 1 Hz. frekansta (düşük frekans), motor eşiğin %120'si şiddetinde, seans başına 1600 atımla 3 haftalık tedavi neticesinde HAM-D ortalama puanlarında aktif TMS grubunun tümünde yaklaşık %10,5 oranında azalma olduğu görülmüştür (189). Bu çalışmadaki tedavi süresinin çalışmamızdan kısa olmasının, çalışmanın başlangıcındaki 32,3 olan ortalama HAM-D puanıyla hastaların çoğunluğunun ağır depresyon grubunda olmasının, ayrıca çalışmadaki 1 kişi hariç hiçbir hastanın farmakolojik tedavi almıyor olmasının HAM-D puanlarında çalışmamıza göre daha az oranda bir yanıt görülmesine sebep olmuş olabileceği değerlendirilmiştir.

Farklı rTMS çalışmalarında farklı tedaviye yanıt oranları görülmektedir. Bu durum pek çok sebepten kaynaklı olabilir. rTMS uygulamasının protokolü üzerinde henüz bir ortak noktaya varılmamıştır. Tedavinin uygulanacağı bölgenin 5 cm kuralı ile doğru belirlenip belirlenemediğinden emin olunamamaktadır. Çalışmamızda da 5 cm kuralı kullanılmıştır. Toplamda kaç seans veya günde kaç seans rTMS uygulanacağı, motor eşiğin % kaç şiddetinde uygulama yapılacağı konularında bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bir diğer sorun da TMS'nin etki mekanizmasının henüz net olmayışından ötürü tedaviye yanıtın öngörücüleri veya

klirik farklılıkların nasıl yönetileceğinin bilinmemesidir. TMS sırasında ve sonrasında hastaların aldığı psikoterapi ve/veya farmakoterapideki farklılıklar, uygulamayı yapan tedavi ekibinin ya da ölçekle klinik durumlarını değerlendirenlerin hastalara yaklaşım şekilleri, çalışmalarda kullanılan değerlendirme ölçeklerin farklılık göstermesi de tedavi yanıtlarını etkilemesi kuvvetle muhtemel olan durumlardır. Çalışmamızda, rTMS uygulamasının plasebo etkisi, hastalara gösterilen özen ve ilginin düzeyi, hastaların tedaviye yönelik umut ve inançları, hafif ve orta şiddetteki depresyon hastalarının ağırlıkta olması, tedavi yararlılığını arttırmış olabilir.

5.3. rTMS Tedavisinden Önce ve Sonra Ağrı Algısının

Değerlendirilmesi

Katılımcıların tedavi öncesinde %30'u, tedavi sonrasında %45'i son 24 saat içerisinde ağrı yaşamadığını belirtmiştir. Katılımcıların tedavi öncesinde %65'i, tedavi sonrasında %90'ı son 24 saat içerisinde ağrıları nedeniyle herhangi bir ilaç kullanmadıklarını belirtmiştir. Katılımcıların tedaviden önce ve tedaviden sonra KAE ile bakılan, son 24 saatteki en kötü ağrı ($Z=-3.194$, $p<.01$), son 24 saatteki en hafif ağrı ($Z=-2.807$, $p<.01$), son 24 saatteki ortalama ağrı ($Z=-3.089$, $p<.01$), şu anki ağrı ($Z=-3.090$, $p<.01$), Genel Aktivite ($Z=-3.074$, $p<.01$), Emosyonel Durum ($Z=-3.192$, $p<.01$), Yürüyebilme ($Z=-2.032$, $p<.05$), Diğer İnsanlarla İlişkiler ($Z=-2.552$, $p<.05$), Uyuma ($Z=-2.677$, $p<.01$), Yaşamdan Zevk Alma ($Z=-2.952$, $p<.01$) puanları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Katılımcıların VAS Ağrı Eşiği ($Z=-3.080$, $p<.01$), Ağrı Toleransı ($Z=-2.333$, $p<.05$) ve VAS Ağrı Toleransı ($Z=-2.295$, $p<.05$) puanları arasında anlamlı fark

olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, rTMS tedavisinin hastaların ağrı algısı üzerinde olumlu yönde etki ettiğini, algılanan ağrı eşiğini yükselttiğini ve ağrı toleransını arttırdığını düşündürmektedir.

Hastaların ağrı eşiği ortalaması hem tedaviden önce hem de tedaviden sonra 2.35 ± 0.49 olarak ölçülmüştür. TENS'in uygulama şiddetinin 1'den 8'e kadar birer birer artırılıyor olmasının yeterince hassas ölçüm yapılmasını engellediği ve bunun da ağrı eşiği ortalamasının farklı çıkmamasına sebep olmuş olabileceği değerlendirilebilir. Buna rağmen hastaların VAS ağrı eşiği ölçümünün tedaviden önce ve sonraki değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasının, öznel bir yaşantı olan ağrı algısının rTMS tedavisiyle hastalardaki değişimini gösterebileceği değerlendirilmiştir.

Literatürde ağrı semptomu olan ağrı sendromlarının rTMS'ye cevabını inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Ağrı tedavisinde rTMS kullanımına dair çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Ağrıyı tedavi etme amacı güden rTMS çalışmalarının büyük çoğunluğunda kortekste uygulama yeri olarak primer motor korteksin (M1) seçildiği, DLPFC'ye yapılan uygulamaların azınlıkta kaldığı görülmüştür (154).

Lee ve ark. fibromyalji hastalarına sol M1'e motor eşiğin %80'i şiddetinde, 10 Hz. frekansta (HF-rTMS), seans başına 2000 atım ve sağ DLPFC'ye motor eşiğin %110'u şiddetinde, 1 Hz. frekansta (LF-rTMS), seans başına 1600 atım olmak üzere 10'ar seans rTMS uygulamıştır (209). O çalışmada VAS ağrı skorlarının 7.24 ± 1.07 'den 4.75 ± 2.32 'ye gerilediği (%34'lük azalma), uygulamanın etkili olduğunun değerlendirildiği görülmüştür. Bizim

çalışmamızdaki VAS ağrı eşiğindeki %37'lik azalmanın o sonuçla uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. O çalışmada, sağ DLPFC grubunda VAS skorlarında %38'lik anlamlı bir azalma saptanmış, sol M1 grubundaki %6'lık azalmanın ise anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Buna, o çalışmadaki hastaların primer ağrı sendromu hastası olmalarının ve seans sayısının ve atım sayısının çalışmamızdakinden daha az olmasının neden olmuş olabileceği değerlendirilmiştir.

Short ve ark. yaptığı bir RKÇ'de (155), 10 fibromyalji hastasına, sol DLPFC üzerine, motor eşiğin %120'si şiddetinde, seans başına 4000 atım olmak üzere 10 seans rTMS uygulamasını değerlendirmiştir. 2 haftalık takipte, aktif TMS grubundaki katılımcılar başlangıca kıyasla HDRS skorlarında anlamlı bir iyileşme gösterirken [$t(9)=2.96$, $P=.016$]], taklit tedavi grubundakiler göstermemiştir [$t(9)=1.50$, NS]. Aktif tedavi grubundaki ağrı azalmanın, tedavinin 5. gününden sonra başlangıçtakinden istatistiksel olarak farklı olduğu ve takip boyunca da farklı kaldığı gözlemlenmiştir. Ağrı skorlarındaki değişiklik, 2. haftanın sonunda %29 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki %37'lik azalmanın, bu azalmayla benzer düzeyde olduğu değerlendirilmiştir.

Sampson ve ark. fibromyaljili hastalarda 1-Hz, LF-rTMS'nin sağ DLPFC'ye uygulanmasının ağrı iyileşme sağladığını, ancak bizim çalışmamızın aksine sadece katılımcıların %25'inde antidepresan etkinliğinin olduğunu göstermiştir (210). Carretero ve ark. ise, aktif LF-rTMS tedavisi ve taklit tedavi arasında önemli bir fark olmadığını, dolayısıyla sağ DLPFC'ye rTMS uygulamasının ağrı tedavisinde etkili olmadığını göstermiştir (211). O çalışmada bizimkinden farklı olarak her seansta 1200 atım gerçekleştirilmiştir ve bunun da tedavinin etkisiz çıkmasına sebep olduğu söylenebilir ancak literatürde seans

başına atım sayısının artırılmasının etkiyi arttırmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (84). Sağ DLPFC üzerindeki LF-rTMS stimülasyonunun, etki sağladığı zaman hangi mekanizmalarla analjezik veya antidepresif etkileri indüklediği belirsizliğini koruduğu düşünülmektedir. Pozitron emisyon tomografi taramasını kullanan yeni bir fonksiyonel nörogörüntüleme çalışması, ağrıyı modüle etmede DLPFC'nin etkili olduğuna yönelik kanıt sağlamıştır (212). O çalışma, DLPFC'nin kortikosubkortikal ve kortikokortikal yolları modüle ederek ağrı algısı üzerinde aktif kontrol uyguladığını ileri sürmüştür. DLPFC'nin uyarılmasının teorik gerekçesinde, ağrının işlenmesinde görev alan limbik alanın transsinaptik olarak modüle edilmesi yer almaktadır. Bu da, nöronal aktivitenin yukarıdan aşağıya inhibisyonunun, prefrontal korteksten inen liflerin orta beyin-talamik-singulat yolundan çıkan lifleri etkilediğini düşündürmektedir.

LF rTMS'nin sağ DLPFC'ye uygulanmasının, sağlıklı gönüllülerde bilateral ağrı toleransını artırdığı gösterilmiştir (213), bu da ağrı işlemede sağ hemisferin baskın olduğunu düşündürmektedir. Çift kör bir RKÇ (214), 1-Hz rTMS'nin sağ DLPFC'ye uygulanmasının önemli antidepresif etkilere sahip olduğunu göstermiştir. O çalışmada LF rTMS'nin geçici kortikal ve subkortikal inhibisyonu indükleyerek analjeziye neden olduğu değerlendirilmiştir.

5.4. rTMS Tedavisinden Önce ve Sonra Depresyon ile Ağrı Algısı Arasındaki İlişki

Tedaviden önce uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A, KAE ölçekleri ve ağrı algısı ölçümleri arasındaki ilişkiye ve tedaviden sonra uygulanan BDE, HAM-D, HAM-A, KAE ölçekleri ve ağrı algısı ölçümleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

Buna göre tedaviden önceki ağrı toleransı ile HAM-D ($r=-.674$, $p<.01$) ve HAM-A ($r=-.702$, $p<.01$) puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu; ancak tedaviden sonra ağrı toleransı ile HAM-D ve HAM-A arasındaki korelasyonun ortadan kalktığı görülmüştür. Majör depresyondaki hastalarının ağrı toleransının azaldığı bilinmektedir. Dolayısıyla tedaviden önce HAM-D ve HAM-A ölçekleri ile ağrı toleransı arasında negatif korelasyon bulunması literatürle uyumludur. Tedaviden sonra hastaların depresyon değerlerinde azalma olması nedeniyle ağrı toleransı ile HAM-D ve HAM-A ölçekleri arasındaki negatif korelasyonun kaybolmuş olmasının tedavi etkisine bağlanabileceği değerlendirilmiştir.

Hastalar BDE, HAM-D ve HAM-A ölçeklerine göre tedaviye yanıt verenler (ölçeklerinde %50 veya daha fazla oranda gerileme olanlar) ve vermeyenler (ölçeklerinde %50'den daha az oranda gerileme olanlar) şeklinde iki gruba ayrılmış ve ağrı algısı açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi etkinliğiyle ağrı algısı değişimleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hem tedaviye yanıt veren hastaların hem de tedaviye yanıt vermeyen hastaların ağrı eşiğinin yükselmesi ve ağrı toleranslarının artması nedeniyle, rTMS'nin depresyonu tedavi etme mekanizmasından bağımsız olarak ağrı algısı üzerinde değişiklik yaratmış olabileceği değerlendirilmiştir. Literatürde rTMS'nin hem M1'e uygulanması hem de DLPFC'ye uygulanması yoluyla ağrı tedavisinde kullanılabileceğini bildiren bir çok çalışma bulunmaktadır (156). Bu sonuçlara göre, rTMS'nin ağrı şikayeti belirgin olan tedaviye dirençli majör depresyon hastaları üzerinde ilk sıra tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilebileceği fikri ortaya atılabilir. Ancak daha geniş örneklemelerde ve daha homojen hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Literatüre bakıldığında, bir antidepresan tedavi ajanının ağrı üzerindeki tedavi edici etkisinin depresyonu tedavi etmesinden bağımsız olarak var olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.

Bizim çalışmamıza en çok benzeyen çalışma olan, Avery ve ark. kontrollü çalışmalarında (215), tedaviye dirençli 68 majör depresyon hastasına (35 aktif tedavi, 33 taklit tedavi), sol DLPFC'ye, motor eşğin %110'u şiddetinde, 10 Hz. frekansta, her seansta 1600 atım olmak üzere toplam 15 seans rTMS uygulanmıştır. Çalışmada depresyonun şiddeti HAM-D, ağrının şiddeti ise Tedaviyle Ortaya Çıkan Etkilerin Sistemik Değerlendirmesi ölçeğinin “son hafta içinde kas, kemik ve eklem ağrıları açısından ne kadar rahatsız olduğunuzu 1’den 5’e kadar derecelendirin” sorusuyla ölçülmüştür. O çalışmada, tedaviye yanıt oranı %30.6, remisyon oranı %20 olarak bulunmuştur. Ağrıdaki azalma ise aktif tedavi grubunda taklit tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1.53; 95% CI=1.29 –1.78). Yazarlar, ağrıdaki azalmanın depresyondaki azalmayla açıklanamayacağını değerlendirmiştir. Ancak yazarlar, ağrının VAS veya dolorimetri gibi nümerik yöntemlerle ölçülmemiş olmasının kısıtlılık olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ağrı algısındaki değişikliklerin hem VAS hem de TENS ile ölçülmüş olmasının avantaj oluşturduğu söylenebilir.

Wasan ve ark. 2004’te yayınladıkları bir çalışmada (216), tedaviye dirençli majör depresyonu olan ve en az 2 yıldır kronik ağrısı olan hastalara EKT uygulamıştır. Çalışmada hastalık şiddeti Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) ile ölçülmüş, ağrı şiddetinin 1’den 10’a kadar seçilmesi istenmiştir. Çalışmada bir grup (n=25) hem EKT hem farmakolojik

tedavi almış, bir grup (n=22) sadece farmakolojik tedavi almıştır. EKT + farmakolojik tedavi alan grubun, sadece farmakolojik tedavi alan gruba göre hem depresyon skorlarında hem de ağrı puanlarında daha fazla azalma meydana gelmiştir. Çalışma sonunda EKT tedavisinin, depresyon üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkisi olduğu değerlendirilmiştir.

Lesley ve ark. 2004'te yayınladıkları çok merkezli bir RKÇ'de (217); %89'u kadın, ortalama yaşı 49, %38'inde eşlik eden majör depresif bozukluk saptanan olan 207 fibromyalji hastasında, 12 hafta boyunca Duloksetin 120 mg/gün ile plasebo tedavisi uygulamıştır. Çalışma sonucunda, fibromyalji ile tedavi edilen katılımcılarda, plasebo ile tedavi edilen katılımcılara göre, KAE ortalama ağrı skorunda (p=0.008), hassas nokta sayısında (p=0.002), hassas nokta ağrı eşiğinde (p=0.002) daha iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir. Duloksetin tedavisinin, majör depresif bozukluğun başlangıç durumundan bağımsız olarak ağrı şiddetini iyileştirdiği belirtilmiştir. Katılımcılarda ağrı algısındaki tedavi edici etki, duygudurum veya anksiyete üzerindeki etkiden bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

Brannan ve ark. 2004 yılında yaptığı çok merkezli bir RKÇ'de (218), toplam 282 majör depresyon hastası 2 gruba ayrılmış ve bir grup Duloksetin 60 mg/gün tedavisi almışken, diğer grup plasebo tedavisi almıştır. Duloksetinle tedavi edilen grupta, VAS'taki değişimlerin plasebo ile tedavi edilen gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu, ancak depresyonun tedavisi açısından plasebo ile arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Antidepresan tedavi alan depresif hastalarda ağrı şiddetindeki iyileşme, sıklıkla, genel depresif hastalıktaki iyileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkan ikincil bir etki olarak görülür.

Yazarlar, duloksetinin ağrı semptomlarını hafiflettiğini, ancak depresif semptomlarda plaseboya göre anlamlı bir farkı olmadığını belirtmiş, duloksetinin depresyonlu hastalarda ağrı üzerinde doğrudan bir etki yaptığını değerlendirmiştir.

O'Malley ve ark. yaptığı bir meta-analizde (219), incelenen 5 çalışmadan 4'ünde fibromyalji ağrısının ilerlemesiyle depresyondaki gerileme arasında bağlantı bulmamıştır. Ancak o çalışmada antidepresan tedavilerin fibromyaljide, depresyondaki mutlak dozlarından daha düşük dozlarda kullanılmasının bu sonuca sebep olmuş olabileceği belirtilmiştir.

Literatüre bakıldığında, bir antidepresan tedavi ajanının ağrı üzerindeki tedavi edici etkisinin depresyonu tedavi etmesiyle ilişkili olduğuna dair yayınlar da bulunmaktadır.

Ward ve ark. 1979'da yaptıkları bir çalışmada, en az 1 ağrı şikayeti olan 16 majör depresyon hastasına doksepin tedavisi uygulanmış, ağrıdaki gelişmenin antidepresan tedaviyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (149). Klinik Global İzlem ölçeğine göre, ağrının hafiflemesi depresyondaki iyileşme ile oldukça ilişkili bulunmuş ve HAM-D skorundaki azalma ile ağrının azalma derecesi arasında önemli bir korelasyon ($p < 0.005$) bulunmuştur.

5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; kontrol grubunun olmaması, çalışmaya katılan hastaların çoğunlukla kadın olması, örneklem sayısının az olması, hastaların rTMS'nin yanı sıra farmakolojik tedaviler alıyor olması nedeniyle rTMS'nin kendi etkisinin görülememesi, uygulama yerinin belirlenmesi için nöronavigasyon yöntemi yerine 5 cm kuralının kullanılmış olması, hastaların

tedaviden sonraki takiplerinin yapılmamış olmasıdır. 3 katılımcının primer ağrı sendromunun olmasının, ağrı sonuçlarını yüksek ihtimalle etkilemiş olabileceği değerlendirilmiştir.

5.6. Sonuçlar ve Öneriler

Bu çalışmada, 20 tedaviye dirençli majör depresyon hastasının farmakolojik tedavilerine eklenen; sol DLPFC'ye 10 Hz. frekansta motor eşiğin %120'si şiddette, 1 seansta 3000 atım şeklinde toplam 20 seans uygulanan rTMS'nin depresyon ve ağrı algısı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunun çoğunluğu kadın cinsiyetinde, orta yaş aralığında ve eğitim düzeyi nispeten düşük bireylerden oluşmuştur.

Tedaviden önce katılımcıların değerlendirilmesi yapılmış; katılımcıların ortalama puanları BDE'de 31.05 ± 9.96 , HAM-D'de 22.80 ± 5.78 , HAM-A'da 21.20 ± 5.62 , VAS ağrı eşiğinde 2.20 ± 1.51 , ağrı toleransında 5.95 ± 1.32 ve VAS ağrı toleransında 7.34 ± 1.72 olarak ölçülmüştür. Katılımcıların %30'u son 24 saatte ağrı yaşamadığını, %65'i ağrı nedeniyle tedavi alması gerekmediğini belirtmiştir.

Tedaviden sonra katılımcıların değerlendirilmesi yapılmış; katılımcıların ortalama puanları BDE'de 18 ± 8.57 , HAM-D'de 12.60 ± 5.20 , HAM-A'da 13.40 ± 4.27 , VAS ağrı eşiğinde 1.37 ± 0.75 , ağrı toleransında 6.30 ± 1.26 ve VAS ağrı toleransında 6.42 ± 1.78 olarak ölçülmüştür. Katılımcıların %45'i son 24 saatte ağrı yaşamadığını, %90'ı ağrı nedeniyle tedavi alması gerekmediğini belirtmiştir.

HAM-D'ye göre 13 hastanın tedaviye yanıt verdiği (%65), BDE'ye göre 11 hastanın tedaviye yanıt verdiği (%55) görülmüştür. HAM-D'ye göre 2 hasta (%10), BDE'ye göre 4 hasta (%20) remisyona girmiştir. rTMS tedavisinin orta depresyon grubunda ağır depresyon grubuna göre daha etkili olduğu, tedavinin frekansı arttırıldıkça tedavi yanıtının arttığı değerlendirilmiştir.

Tedavinin sonunda BDE, HAM-D, HAM-A, KAE ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve ağrı algısında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

rTMS'nin depresyonu tedavi edici etkisinden bağımsız olarak ağrı algısı üzerinde olumlu etkileri olabileceği değerlendirilmiştir.

rTMS tedaviye dirençli depresyon hastalarında etkili, yan etkileri az, iyi tolere edilebilen bir tedavidir. Bu çalışma, rTMS'nin depresyona ve ağrı algısına olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ancak daha geniş örneklemli, hastaların uzun dönem izlendiği prospektif çalışmalarla bu ilişkinin daha net ortaya konulabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosomatic medicine*. 2008;70(8):890.
2. Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *The Clinical journal of pain*. 1998;14(4):311-4.
3. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*. 2003;163(20):2433-45.
4. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
5. Ballenger J. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health*. 2009;2009:219-20.
6. Hsu JH, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. An update on repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of co-morbid pain and depressive symptoms. *Current pain and headache reports*. 2018;22(7):51.
7. Campbell J, Eisenbruch M, Dein S, Bhugra D, Van Dongen E, Fitzgerald M, et al. *Anthropological approaches to psychological medicine: Crossing bridges*: Jessica Kingsley Publishers; 2000.
8. Berrios GE. *The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century*: Cambridge University Press; 1996.
9. Uluşahin A, MO Ö. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 13. Baskı, Ankara: Tuna Matbaacılık San ve Tic A Ş. 2015:398-408.
10. Berrios G. Depressive and manic states during the nineteenth century. *Depression and mania*. 1988:13-25.
11. Goodwin R, Jacobi F, Bittner A, Wittchen H. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. T Oral (Çev Ed), *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, İstanbul: Sigma Publishing. 2007:33-54.
12. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of psychiatric research*. 2020;126:134-40.
13. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. *Türkiye ruh sağlığı profili raporu*. Birinci baskı, Ankara. 1998.
15. 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(5):573-81.

16. 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(7):785-95.
17. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA; 2000.
18. Baldwin DS, Birtwistle J. An atlas of depression: Parthenon Publishing Group; 2002.
19. Karamustafalıoğlu O. Temel ve klinik psikiyatri. Güneş Tıp Kitapevleri. 2018.
20. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2000;157(10):1552-62.
21. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. The Lancet. 2006;367(9505):153-67.
22. Mullins N, Lewis CM. Genetics of depression: progress at last. Current psychiatry reports. 2017;19(8):43.
23. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2013.
24. Psikofarmakoloji YN. Bilnet Matbaacılık. Ankara; 2016.
25. Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
26. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51-66.
27. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2002;5(Supp: 4):11-8.
28. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian journal of psychiatry. 2017;27:101-11.
29. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders: American Psychiatric Pub; 2007.
30. Işık E. Duygu durumu bozuklukları: Depresyon ve bipolar bozukluklar: yayl. y; 2003.
31. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, Elgie R, Lecrubier Y, Montejo AL, et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. The Journal of clinical psychiatry. 2006;67:46-9.
32. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. Düşünen Adam. 2004;17(1):27-33.
33. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. Psychiatric Clinics. 2012;35(1):51-71.
34. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. Current opinion in psychiatry. 2013;26(1):47-53.

35. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA, Karolewicz B. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(1):70-5.
36. Janowsky D, Davis J, El-Yousef MK, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *The Lancet*. 1972;300(7778):632-5.
37. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis study. *Journal of psychiatric research*. 2016;83:47-53.
38. Shang Y, Wang X, Shang X, Zhang H, Liu Z, Yin T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2016;134:369-78.
39. DELGADO PL, MORENO FA. of Mood Disorders. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*. 2005:101.
40. Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(S 3):207-14.
41. Kasckow J, Baker D, Geraciotti Jr T. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*. 2001;22(5):845-51.
42. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Weissenburger JE, Fulton CL, et al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biological Psychiatry*. 1997;41(9):915-28.
43. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *The British Journal of Psychiatry*. 1996;168(S30):123-8.
44. Guttman SA, Parrish SM, Jones RL. The concordance to the standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud: New York, NY: International Universities Press; 1984.
45. Freud S. Mourning and melancholia. *The Psychoanalytic Review* (1913-1957). 1924;11:77.
46. Bowlby J. *The making and breaking of affectional bonds*: Routledge; 2012.
47. Morley TE, Moran G. The origins of cognitive vulnerability in early childhood: Mechanisms linking early attachment to later depression. *Clinical psychology review*. 2011;31(7):1071-82.
48. Dykman BM. Integrating cognitive and motivational factors in depression: initial tests of a goal-orientation approach. *Journal of personality and social psychology*. 1998;74(1):139.
49. Rusk N, Rothbaum F. From stress to learning: Attachment theory meets goal orientation theory. *Review of General Psychology*. 2010;14(1):31-43.
50. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*. 2011;42(2):154-62.
51. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of abnormal psychology*. 1978;87(1):49.

52. Iddon JL, Grant L. Behavioural and cognitive treatment interventions in depression: An analysis of the evidence base. *Open Journal of Depression*. 2013;2(02):11.
53. Shachar A, Bleich A. Cognitive therapy of depression. *Harefuah*. 1982;102(11):489-90.
54. Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *Journal of affective disorders*. 2001;66(2-3):139-46.
55. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
56. Trevino K, McClintock SM, Fischer NM, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. , 26, 3. 2014;26(3):222-32.
57. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA psychiatry*. 2017;74(1):9-10.
58. Gonul AS. How should we phrase the depression that is not responding to antidepressants? Treatment-refractory or treatment-resistant. *Journal of affective disorders*. 2019;255.
59. Bayes A, Parker G. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(6):459-71.
60. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985;325(8437):1106-7.
61. Cocchi L, Zalesky A. Personalized transcranial magnetic stimulation in psychiatry. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2018;3(9):731-41.
62. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(1):13.
63. 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 stimulation*. 2016;9(3):336-46.
64. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:303.
65. C Lee J, M Blumberger D, B Fitzgerald P, J Daskalakis Z, J Levinson A. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(36):5846-52.
66. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CH. 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 & Biobehavioral Reviews*. 2018;92:291-303.
67. Myczkowski ML, Fernandes A, Moreno M, Valiengo L, Lafer B, Moreno RA, et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2018;235:20-6.
68. Voelker R. Brain stimulation approved for obsessive-compulsive disorder. *Jama*. 2018;320(11):1098-.

69. Brunelin J, Fecteau S. Can the effects of noninvasive brain stimulation alleviating neuropsychiatric symptoms result from a common beneficial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2015;8(2):173-6.
70. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Experimental neurology*. 2009;219(1):2-13.
71. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(3):391-8.
72. Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, Van Hove C, Mertens J, Dobbeleir A, et al. The impact of HF-rTMS treatment on serotonin_{2A} receptors in unipolar melancholic depression. *Brain stimulation*. 2011;4(2):104-11.
73. Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, Yamamoto M, Kawaguchi S, Ishii R, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2011;65(1):77-81.
74. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(20):7521-6.
75. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(2):205-15.
76. Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. *Brain stimulation*. 2013;6(3):346-54.
77. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural brain research*. 2009;201(2):239-43.
78. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology*. 2004;72(5):341-72.
79. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological psychiatry*. 1994;36(6):381-8.
80. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British medical bulletin*. 2003;65(1):193-207.
81. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;182(6):480-91.
82. Schutter D. 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(1):65-75.

83. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(5):477-89.
84. Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997–2013. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:727.
85. McGirr A, Berlim MT. Clinical usefulness of therapeutic neuromodulation for major depression: a systematic meta-review of recent meta-analyses. *Psychiatric Clinics*. 2018;41(3):485-503.
86. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of affective disorders*. 2013;151(1):365-8.
87. Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017;27(1):14-8.
88. Chen L, Hudaib AR, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depression and anxiety*. 2019;36(8):723-31.
89. Greenberg BD, McCann UD, Benjamin J, Murphy DL. Repetitive TMS as a probe in anxiety disorders: theoretical considerations and case reports. *Cns Spectrums*. 1997;2:47-52.
90. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(8):999-1006.
91. Prikryl R, Ustohal L, KucEROVA HP, Kaspárek T, Venclíkova S, Vrzalová M, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial. *Schizophrenia research*. 2013;149(1-3):167-73.
92. Watts BV, Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain stimulation*. 2012;5(1):38-43.
93. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G. rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behavioural neurology*. 2014;2014.
94. Doksat MK, Aslan S, editors. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symposium*; 2006.
95. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*. 2009;120(12):2008-39.
96. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(1):131-47.

97. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011;28(1):67.
98. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2-to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biological psychiatry*. 2001;49(7):615-23.
99. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(1):119-30.
100. Agüera-Ortiz L, Failde I, Mico J, Cervilla J, López-Ibor J. Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *Journal of affective disorders*. 2011;130(1-2):106-12.
101. Merskey HE. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986.
102. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51:14-8.
103. TANER UDE. Kronik Ağrının Psikiyatrik Yönü. Editörden.41.
104. Kara H, Abay E. Kronik ağrıya psikiyatrik yaklaşım/Psychiatric approach to chronic pain. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2000;1(2):89.
105. Güzeldemir E. Pain assessment methods. *Sendrom*. 1995;7:11-21.
106. Summers S. Evidence-based practice part 1: pain definitions, pathophysiologic mechanisms, and theories. *J Perianesth Nurs*. 2000;15(5):357-65.
107. Staats Peter S. Bonica's Management of Pain. *Anesthesiology*. 2002;97(2):530-.
108. Güleç G, Güleç S. Pain and pain behavior. *Ağrı*. 2006;18(4):5-9.
109. MK D. Ağrı ve psikiyatri. *Psikiyatri ve Sanat Yayın Evi, Bursa*. 2003:165-72.
110. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ed İ Yegül, Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir. 1993:19-27.
111. Bloodworth D, Calvillo O, Smith K, Grabois M. Chronic pain syndromes: evaluation and treatment. *Physical medicine and rehabilitation Philadelphia: WB Saunders Company*. 2000:913-33.
112. Mayer E, Saper C. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *The Biological Basis for Mind Body Interactions*. 2000;122:245.
113. Hirakawa N, Tershner SA, Fields HL. Highly δ selective antagonists in the RVM attenuate the antinociceptive effect of PAG DAMGO. *Neuroreport*. 1999;10(15):3125-9.
114. Okada K, Murase K, Kawakita K. Effects of electrical stimulation of thalamic nucleus submedius and periaqueductal gray on the visceral nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. *Brain research*. 1999;834(1-2):112-21.
115. Stahl SM. Does depression hurt? *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(4):273-4.

116. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(1):30.
117. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997;277(5328):968-71.
118. Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, et al. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(19):7438-45.
119. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program: historical context, major objectives, and study population characteristics. *Archives of general psychiatry*. 1984;41(10):934-41.
120. Komaroff AL. 'Minor' Illness Symptoms. *Archives of internal medicine*. 1990;150(8):1586-7.
121. Kroenke K. Studying symptoms: sampling and measurement issues. *Annals of internal medicine*. 2001;134(9_Part_2):844-53.
122. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *General hospital psychiatry*. 1992;14(4):237-47.
123. Lindsay PG, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*. 1981;22(7):571-7.
124. Gallagher R, Verma S, editors. Managing pain and comorbid depression: A public health challenge. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*; 1999.
125. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(1):37.
126. Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin psychiatry*. 1990;51(Suppl 6):3-11.
127. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *Journal of psychosomatic research*. 1985;29(6):563-9.
128. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *The American journal of psychiatry*. 1993.
129. Leino P, Magni G. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. *Pain*. 1993;53(1):89-94.
130. Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, Thomas E, Jayson M, Silman AJ. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. *Spine*. 1995;20(24):2731-7.
131. Walker EA, Katon WJ, Hansom J, Harrop-Griffiths J, Holm L, Jones ML, et al. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatics*. 1995;36(6):531-40.
132. Katon W, Egan K, Miller D. Chronic pain: lifetime psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. 1985;142(10):1156-60.

133. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1988;32(2):173-83.
134. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community: prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Archives of internal medicine*. 1993;153(21):2474-80.
135. Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination I. Epidemiologic follow-up study. *Pain*. 1993;53(2):163-8.
136. Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P. The Saskatchewan Health and Back Pain Survey: the prevalence and factors associated with depressive symptomatology in Saskatchewan adults. *Canadian Journal of Public Health*. 2000;91(6):459-64.
137. Lamb S, Guralnik J, Buchner D, Ferrucci L, Hochberg M, Simonsick EM, et al. Factors that modify the association between knee pain and mobility limitation in older women: the Women's Health and Aging Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(5):331-7.
138. Moldin SO, Scheftner WA, Rice JP, Nelson E, Kneisevich M, Akiskal H. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychological medicine*. 1993;23(3):755-61.
139. Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(2):91-100.
140. Cherkin DC, Deyo RA, Street JH, Barlow W. Predicting poor outcomes for back pain seen in primary care using patients' own criteria. *Spine*. 1996;21(24):2900-7.
141. Von Korff M, Deyo RA, Cherkin D, Barlow W. Back pain in primary care. Outcomes at 1 year. *Spine*. 1993;18(7):855-62.
142. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):17-22.
143. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002;37(1):23-30.
144. Forrest A, Wolkind S. Masked depression in men with low back pain. *Rheumatology*. 1974;13(3):148-53.
145. Gureje O, Simon GE, Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92(1-2):195-200.
146. Painter JR, Seres JL, Newman RI. Assessing benefits of the pain center: why some patients regress. *Pain*. 1980;8(1):101-13.
147. Heiligenstein JH, Ware Jr JE, Beusterien KM, Roback PJ, Andrejasich C, Tollefson GD. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *International Psychogeriatrics*. 1995;7(S1):125-37.
148. Kroenke K, Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2000;69(4):205-15.
149. Ward NG, Bloom VL, Friedel RO. The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression. *Pain*. 1979;7(3):331-41.

150. Kerns RD, Haythornthwaite JA. Depression among chronic pain patients: cognitive-behavioral analysis and effect on rehabilitation outcome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988;56(6):870.
151. Dworkin RH, Richlin DM, Handlin DS, Brand L. Predicting treatment response in depressed and non-depressed chronic pain patients. *Pain*. 1986;24(3):343-53.
152. Smith M, Womack W, Chen A. Intrinsic patient variables and outcome in the behavioral treatment of recurrent pediatric headache. *ADVANCES IN PAIN RESEARCH AND THERAPY*. 1990;15:305-11.
153. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 1999.
154. Knijnik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. *Pain Practice*. 2016;16(3):294-304.
155. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011;152(11):2477-84.
156. Hou W-H, Wang T-Y, Kang J-H. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2016;55(8):1507-17.
157. Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, DeVivo MJ. Interference due to pain following spinal cord injury: important predictors and impact on quality of life. *Pain*. 2002;100(3):231-42.
158. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(11).
159. Lefaucheur J, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen J. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(9):1044-9.
160. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009;90(10):1766-71.
161. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(12):1574-80.
162. Ma S-M, Ni J-X, Li X-Y, Yang L-Q, Guo Y-N, Tang Y-Z. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain Medicine*. 2015;16(11):2162-70.
163. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur J-P, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *The Journal of Pain*. 2009;10(12):1205-16.
164. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):204-12.

165. Leung A, Metzger-Smith V, He Y, Cordero J, Ehlert B, Song D, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex rTMS in alleviating MTBI related headaches and depressive symptoms. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2018;21(4):390-401.
166. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *PAIN®*. 2013;154(7):1065-72.
167. Khedr E, Kotb H, Mostafa M, Mohamad M, Amr S, Ahmed M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: a randomized clinical trial. *European Journal of Pain*. 2015;19(4):519-27.
168. Nizard J, Lefaucheur J-P, Helbert M, de Chauvigny E, Nguyen J-P. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discovery medicine*. 2012;14(74):21-31.
169. Keskin E, Onur O, Keskin H, Gumus I, Kafali H, Turhan N. Transcutaneous electrical nerve stimulation improves low back pain during pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2012;74(1):76-83.
170. Zugerman C. Dermatitis from transcutaneous electric nerve stimulation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;6(5):936-9.
171. Bolton L. TENS electrode irritation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;8(1):134-5.
172. 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. *Biological psychiatry*. 2001;50(1):58-61.
173. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1974;42(6):861.
174. Tegin B. Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre bir inceleme. *Psikoloji Dergisi*. 1987;6(21):116-23.
175. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
176. Akdemir A, Türkçapar M, Örsel S, Demirergi N, Dag I, Özbay M. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42(2):161-5.
177. Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaagaoglu E, Yolac P. Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk Psikiyatri Derg*. 1998;9(2):114-7.
178. Dicle A, Karayurt Ö, Dirimese E. Validation of the Turkish version of the Brief Pain Inventory in surgery patients. *Pain Management Nursing*. 2009;10(2):107-13. e2.
179. Gould D, Kelly D, Goldstone L, Gammon J. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data INFORMATION POINT: Visual Analogue Scale. *Journal of clinical nursing*. 2001;10(5):697-706.
180. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.

181. Ünal B, Ergör G, Horasan GD, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2013:224-9.
182. Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve kültürel pencereden bakış. Klinik Psikiyatri. 2007;10(6):11-20.
183. Ünal S, Özcan E. Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2000;1(1):41-8.
184. KÜEY L, AKSAKOĞLU G, Amato Z. Afektif Bozukluklara İlişkin Tutumlar. 1989.
185. Coppens E, Van Audenhove C, Scheerder G, Arensman E, Coffey C, Costa S, et al. Public attitudes toward depression and help-seeking in four European countries baseline survey prior to the OSPI-Europe intervention. Journal of affective disorders. 2013;150(2):320-9.
186. Zeren F, Savrul BK. Kadınların işgücüne katılım oranı, ekonomik büyüme, işsizlik oranı ve kentleşme oranı arasındaki saklı koentegrasyon ilişkisinin araştırılması. Yönetim Bilimleri Dergisi. 2017;15(30):87-103.
187. Chen S-J, Chang C-H, Tsai H-C, Chen S-T, Lin CC. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2013;9:397.
188. Baeken C, Vanderhasselt M-A, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. Journal of affective disorders. 2013;151(2):625-31.
189. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. Brain stimulation. 2014;7(1):36-41.
190. Lingeswaran A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Indian journal of psychological medicine. 2011;33(1):35.
191. Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: promises and pitfalls. World journal of psychiatry. 2015;5(2):170.
192. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2006;9(6):641-54.
193. Brakemeier E-L, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressant response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Journal of psychiatric research. 2007;41(5):395-403.
194. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. Neuropsychopharmacology. 2009;34(2):522-34.
195. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor. L'encephale. 2011;38(4):360-8.
196. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in

major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(2):122-9.

197. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):88-94.
198. Galletly C, Gill S, Clarke P, Burton C, Fitzgerald PB. A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments? *Psychological medicine*. 2012;42(5):981.
199. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*. 1997;105(6):415-21.
200. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1998;10(1):20-5.
201. Dell'Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, et al. Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*. 2011;7:167.
202. 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(11):973-80.
203. 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. *The journal of ECT*. 2017;33(3):190-7.
204. Guy W. *Clinical Global Impressions: ECDEU Assessment Manual for Pharmacology*, revised edition. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Dept. of Health, Education and Welfare Publication (ADM), 1976: 218-222. The contribution of home-family distress to the presentation difference of childhood obsessive-compulsive disorder across home and school settings.
205. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150-206.
206. Tarhan N, Sayar FGH, Tan O, Kağan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43(4):279-84.
207. Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Singh L, Jhanwar M. Utility of repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian journal of psychiatry*. 2011;53(2):145.
208. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu M-M, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major

depression: a prospective 4-week naturalistic trial. *Journal of Affective Disorders*. 2011;130(1-2):312-7.

209. Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2012;91(12):1077-85.
210. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Medicine*. 2006;7(2):115-8.
211. Carretero B, Martín MJ, Juan A, Pradana ML, Martín B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain medicine*. 2009;10(4):748-53.
212. Lorenz J, Minoshima S, Casey K. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003;126(5):1079-91.
213. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Cognitive brain research*. 2005;25(1):153-60.
214. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(2):179-86.
215. Avery DH, Holtzheimer III PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. Transcranial magnetic stimulation reduces pain in patients with major depression: a sham-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease*. 2007;195(5):378-81.
216. Wasan AD, Artin K, Clark MR. A case-matching study of the analgesic properties of electroconvulsive therapy. *Pain Medicine*. 2004;5(1):50-8.
217. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(9):2974-84.
218. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2005;39(1):43-53.
219. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. *Journal of general internal medicine*. 2000;15(9):659-66.

7. ÖZET

Majör depresyon ve ağrı, klinik pratikte sık olarak birlikte görülen durumlardır. Majör depresyon nedeniyle tedaviye başvuran hastalarda eşlik eden ağrı şikayeti sıklıkla bulunduğu gibi, kronik ağrı sebebiyle tedaviye başvuran hastalarda da depresyonun eşlik ettiği bildirilmektedir . Beyindeki monoaminlerin nörokimyasal dengesizliğinin hem depresyonun ortaya çıkmasında hem de ağrı algısındaki değişikliklerde etkili olabileceği önerilmektedir. Depresyon ve ağrı; birbirlerinin şiddetini arttırırken, birbirlerinin tedavisini de güçleştirmektedir.

Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), hem tedaviye dirençli majör depresyonun tedavisinde, hem de ağrı sendromlarının tedavisinde yaygınlığı dünya çapında giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada amaç, tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında rTMS tedavisinin etkinliğinin ağrı algısı ile ilişkisini incelemektir.

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı konmuş, yeterli dozda ve sürede antidepressan farmakolojik tedavisine rağmen tedaviye yanıtız olduğu değerlendirilmiş 20 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların rTMS tedavisi esnasında mevcut farmakolojik tedavilerine yeni ilaç eklenmemiş, kullanmış oldukları ilaçların dozları değiştirilmemiştir. Hastalara sol dorsolateral prefrontal kortekse 10 Hz. frekansta (yüksek frekans), motor eşğin %120'si şiddetinde, her seansta 3000 atım olmak üzere toplam 20 günde 20 seans rTMS uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesindeki ve tedavi sonrasındaki hastalık şiddetleri Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D),

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile ölçülmüş; ağrı algıları ise tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında Kısa Ağrı Envanteri (KAE) ve Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Etik kaygılar nedeniyle, hastalara ağrılı uyaran vermek amacıyla, tedavi amacıyla da kullanılan bir yöntem olan Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) kullanılmıştır.

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki değerler karşılaştırıldığında BDE, HAM-D, HAM-A, KAE ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve ağrı algısında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu gözlenmiştir. HAM-D'ye göre 13 hastanın (%65) tedaviye yanıt verdiği, 2 hastanın (%10) remisyona girdiği gözlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, rTMS tedavisinin orta depresyon grubunda ağır depresyon grubuna göre daha etkili olduğu, tedavinin frekansı arttırıldıkça tedavi yanıtının arttığı değerlendirilmiştir. rTMS'nin depresyonu tedavi edici etkisinden bağımsız olarak ağrı algısı üzerinde olumlu etkileri olabileceği değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında rTMS'nin etkili olduğunu, aynı zamanda ağrı algısında olumlu yönde değişiklik yaptığını göstermiştir. Ancak daha geniş örneklemler, hastaların uzun dönem izlendiği prospektif çalışmalarla bu ilişkinin daha net ortaya konulabileceği düşünülmektedir.

8. ABSTRACT

The Relation Between The Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation In Treatment-Resistant Major Depression and The Pain Perception

Major depression and pain are conditions frequently seen together in clinical practice. Concomitant pain complaints are frequently found in patients who seek treatment for major depression and concomitant major depression is reported to be seen in patients who seek treatment for chronic pain. It has been suggested that neurochemical imbalance of monoamines in the brain may be effective in both the emergence of depression and changes in pain perception. While depression and pain increases each other's intensity, they also make one another difficult to treat.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is increasingly being used worldwide both in the treatment of treatment-resistant major depression and in the treatment of pain syndromes. The aim of this study is to examine the relationship between the effectiveness of rTMS treatment and pain perception in treatment-resistant major depression patients.

The study was carried out with 20 patients who applied to Gazi University Faculty of Medicine Department of Mental Health and Diseases, who were diagnosed with major depression according to DSM-5 diagnostic criteria, and were found to be unresponsive to treatment despite antidepressant pharmacological treatment for sufficient dose and time. During the rTMS treatment of the patients, no new drugs were added to their existing pharmacological treatments and the doses of the drugs they were using were not

changed. 20 sessions of rTMS were applied to the left dorsolateral prefrontal cortex in 20 days, with a frequency of 10 Hz (high frequency), 120% of the motor threshold, 3000 pulses per session. The disease severity of the patients before and after treatment was measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and the Beck Depression Inventory (BDI); pain perceptions were evaluated before and after treatment using the Brief Pain Inventory (BPI) and Visual Analogue Scale (VAS). Due to ethical concerns, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), a method that is also used for treatment, was used to give pain stimuli to patients.

When the values before and after the treatment were compared, it was observed that there was a statistically significant decrease in BDI, HAM-D, HAM-A and BPI scales and statistically significant changes in pain perception. According to HAM-D, it was observed that %65 of the patients (13 patients) responded to the treatment and remission rates were %10 (2 patients). Compared to other studies in the literature, it was evaluated that rTMS treatment was more effective in the moderate depression group compared to the severe depression group and the treatment response increased as the frequency of treatment was increased. It has been evaluated that rTMS can have positive effects on pain perception, independent of its therapeutic effect on depression.

This study has shown that rTMS is effective in treatment-resistant patients with major depression, and at the same time it makes a positive change in pain perception. However, it is thought that this relationship can be revealed more clearly with prospective studies with larger samples and long-term follow-up of patients.

9. EKLER

9.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”

İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'NDA TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON HASTALARINA UYGULANAN TEKRARLAYICI TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİNİN AĞRI ALGISI İLE İLİŞKİSİ**

Sorumlu Araştırmacının Adı: İrem EKMEKCİ ERTEK

Diğer Araştırmacıların Adı: Utkan Boran AŞIK

“GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'NDA TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON HASTALARINA UYGULANAN TEKRARLAYICI TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİNİN AĞRI ALGISI İLE İLİŞKİSİ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJÖR DEPRESYON hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKCİ ERTEK'in sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Tedaviye Dirençli Majör Depresyon hastalarının tedavisinde kullanılan rTMS uygulamasının etkinliği ve ağrı algısının tedaviyle birlikte değişiminin incelemek, bu çalışmanın amacıdır. Çalışmaya 20 (yirmi) kişinin alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde; araştırmacılar sizinle bir görüşme yapacak, hastalığınızın ne durumda olduğunu değerlendireceklerdir. Ayrıca hastalığınızın şiddetini ölçen bir ölçeği ve ağrı algınızın değerlendirilmesine yardımcı olacak bir ölçeği dolduracaksınız. Ağrı algısını değerlendirmek için, TENS (cilt aracılığı ile yapılan elektriksel sinir uyarımı) cihazı ile kolunuzun ön bölgesine başlangıç olarak düşük şiddette bir elektriksel uyarım verilecektir. Bu uyarım siz kolunuzda hafif bir karıncalanma ya da uyuşma şeklinde bir ağrı hissedinceye kadar arttırılacaktır. Sizden ağrıyı hissettiğiniz anda bunu söylemeniz istenecek ve “ağrıyı hissettim” dediğiniz anda işleme son verilecektir. Sonrasında bir ağrı ölçeği üzerinde ağrıyı ne şiddette hissettiğinizi işaretlemeniz istenecektir. TENS cihazı özellikle fizyoterapi tedavilerinde kullanılan, vücutta bulunan sinir liflerini uyararak bel, boyun, diz ağrıları, kronik baş ağrısı gibi hastalıklarda, tedavi amacı ile kullanılan bir yöntemdir. İnsan vücuduna zarar vermemesi, hamilelerde dahi güvenle uygulanabilmesi nedeni ile bu çalışmada kullanılması düşünülmüştür. Çalışmada, tedavi edici özelliği değil, hafif düzeyde ağrılı bir uyarın vermesi amacı ile kullanılmaktadır.

Araştırmacılar, görüşme esnasında, intihar riskinizin yüksek olduğuna, tedaviye dirençli majör depresyon dışında bir psikiyatrik rahatsızlığınızın olduğuna veya geçmişte bir nörolojik hastalık öykünüzün olduğunu değerlendirirlerse, sizi çalışmadan çıkarabilirler.

Araştırmanın 13/03/2020 ile 13/09/2020 tarihleri arasında yapılması planlanmıştır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

TENS cihazı ile yapılan ağırlı uyaran sonrasında elinizde hafif bir uyuşma, karıncalanma ya da elektrik çarpmış gibi bir his olabilir, bunun size bir zararı olmayacaktır ve birkaç dakika içerisinde geçecektir.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?

Bu çalışmayla, Tedaviye Dirençli Majör Depresyon hastalarına uygulanan rTMS tedavisinin hastalara faydalı olup olmadığı, ağrı algılarını değiştirip değiştirmediği incelenecektir. Bu çalışmanın, gelecekte hastaların tedavisinde daha etkin olabilecek adımların atılmasına öncülük edeceği düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Utkan Boran AŞIK

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi

TELEFON : 0312 202 5450, 0554 469 5566

ELEKTRONİK POSTA: utkanboranasik@gazi.edu.tr

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKÇİ ERTEK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Utkan Boran AŞIK'ı 0312 202 5450 ve 0554 469 5566'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

9.2. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU	
Tarih	
Adı Soyadı	
Doğum Tarihi	
Cinsiyet	☐ Kadın ☐ Erkek
Medeni Durum	☐ Bekar ☐ Evli ☐ Boşanmış ☐ Dul ☐ Ayrı yaşıyor
Eğitim (Tahsil)	☐ Okuma-Yazma bilmiyor ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisans Üstü
Çalışma Durumu	☐ Hiç çalışmamış ☐ Halen çalışıyor ☐ Şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmıyor ☐ Başka nedenlerle çalışmıyor ☐ Emekli
Daha önce yatarak tedavi alma öyküsü	☐ Daha önce yatarak tedavi aldım ☐ Daha önce hiç yatarak tedavi almadım
Kaç defa yatırılarak tedavi aldığı	 defa yatarak tedavi aldım
Hali hazırda kullanılan tedavi	
Kronik Fiziksel Hastalık	☐ Yok ☐ Var (.....)
Ailede Kronik Fiziksel Hastalık	☐ Yok ☐ Var (.....)

9.3. Beck Depresyon Envanteri

 GAZİ HASTANESİ	BECK DEPRESYON ENVANTERİ	DOKÜMAN KODU	POL.YD.021
		YAYIN TARİHİ	11.11.2013
		REVİZYON NO	0
		REVİZYON TARİHİ	-
		SAYFA SAYISI	1/2

Hasta Adı Soyadı:

Tarih: .../.../...

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçmiş olduğunuz cümlelerin yanındaki boşluğu işaretleyiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini işaretleyiniz. Seçiminizi yapmadan önce, gruptaki cümlelerin tümünü dikkatle okuyunuz.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim. ()
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. ()
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum. ()
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum. ()
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. ()
(1) Gelecek için karamsarım. ()
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. ()
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor. ()
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum. ()
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum. ()
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. ()
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. ()
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. ()
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum. ()
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. ()
(3) Her şeyden sıkılıyorum. ()
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum. ()
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. ()
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. ()
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. ()
- 6 (0) Kendimden memnunum. ()
(1) Kendimden pek memnun değilim. ()
(2) Kendime kızgıyım. ()
(3) Kendimden nefrete ediyorum. ()
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. ()
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum. ()
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum. ()
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum. ()

- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok. ()
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum. ()
(2) Kendimi öldürmek isterdim. ()
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm. ()
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor. ()
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. ()
(2) Çoğu zaman ağlıyorum. ()
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum. ()
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim. ()
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum. ()
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum. ()
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum. ()
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim. ()
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum. ()
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor. ()
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum. ()
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum. ()
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. ()
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum. ()
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum. ()
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum. ()
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum. ()
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum. ()
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum. ()
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum. ()
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor. ()
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum. ()
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum. ()
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi. ()
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum. ()
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya daramıyorum. ()
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum. ()
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum. ()
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum. ()
(2) Her şey beni yoruyor. ()
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum. ()
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi. ()
(1) Eskisinden daha iştahsızım. ()
(2) İştahım çok azaldı. ()
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum. ()
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım. ()
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim. ()
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim. ()
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim. ()
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok. ()
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni

- tasalandırıyor. ()
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum. ()
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. ()
- 20** (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok. ()
- (1) Eskisine oranla seксе ilgim az. ()
- (2) Cinsel isteğim çok azaldı. ()
- (3) Hiç cinsel istek duymuyorum. ()
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum. ()
- (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğini düşünüyorum. ()
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum. ()
- (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor. ()



9.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:		Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:	
HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(0-4)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(0-4)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(0-2)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(0-2)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(0-3)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(0-3)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(0-2)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(0-2)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(0-2)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(0-2)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(0-4)	☐
11. İNTİHAR	(0-4)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(0-4)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(0-4)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(0-4)	☐
15. İÇGÖRÜ	(0-2)	☐
16. YAVAŞLAMA	(0-4)	☐
17. AJİTASYON	(0-4)	☐
TOPLAM		

9.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği



GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ A.D.

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

GAZİ HASTANESİ



Hasta Adı Soyadı :

Tarih :

Yaşı ve Cinsiyeti :

Değerlendirci :

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAC	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAC	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

9.6. Kısa Ağrı Envanteri

Araştırma No.

Hastane No:

BU ÇİZGİNİN ÜSTÜNE YAZMAYINIZ

KISA AĞRI ENVANTERİ

Tarih:/...../.....

Saat:.....

Adı, Soyadı:

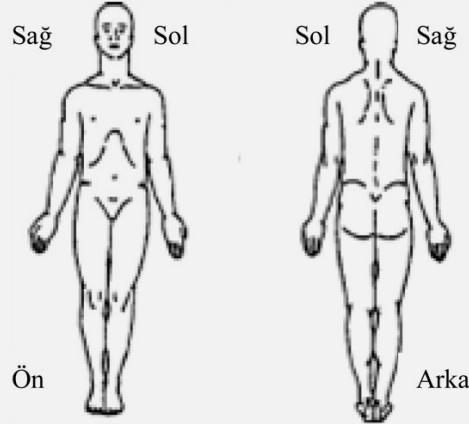
Hastane Protokol No:

1. Yaşamımız boyunca zaman zaman birçok ağrı deneyimleriz (minör baş ağrısı, burkulma, diş ağrısı gibi). Bugünkü ağrınız her zaman yaşadığınız bu ağrı çeşitlerinden farklı mı?

1. ☐ Evet

2. ☐ Hayır

2. Şekil üzerinde ağrı hissettiğiniz bölgeleri işaretleyiniz. En çok ağrıyan bölgeye X işareti koyunuz.



3. Son 24 saatteki “en kötü” ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

4. Son 24 saatteki “en hafif” ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

5. Son 24 saatteki “ortalama” ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

6. “Şu anki” ağrınızı en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı Yok Dayanılmaz Ağrı

7. Ağrınız için aldığınız tedaviler ya da ilaçlar nelerdir?

8. Son 24 saatte, ağrı tedavisi ile ağrıdan kurtulmanız nasıldı? Ağrınızdan en fazla ne kadar kurtulduğunuzu yüzde olarak gösteriniz.

%0	%10	%20	%30	%40	%50	%60	%70	%80	%90	%100
Hiç										Tamamen
Kurtulmadım.										Kurtuldum.

9. Son 24 saatte, ağrınız nedeniyle aktivitelerinizdeki etkilenme durumunu en iyi tanımlayan sayıyı işaretleyiniz.

A. GENEL AKTİVİTE

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

B. EMOSYONEL DURUM

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

C. YÜRÜYEBİLME

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

D. DERİN SOLUNUM VE ÖKSÜRME EGZERSİZİ

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

E. DİĞER İNSANLARLA İLİŞKİLER

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

F. UYUMA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

G. YAŞAMDAN ZEVK ALMA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tamamen
Etkilenmedim.										Etkilendim

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Utkan Boran

Soyadı: AŞIK

Doğum Yeri, Doğum Tarihi: Ankara, 1990

Eğitimi: 2016-halen devam ediyor: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Eğitimi

2009-2015: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008: Kuleli Askeri Lisesi

1996-2004: 13 Ekim İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Psikiyatri Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar:

1- 22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim

Sempozyumu (KES), 11.04.2018-14.04.2018

2- KLP Sempozyumu-IV Sonbahar 2018 (Ankara

Üniversitesi-Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ortak Etkinliği), 25.09.2018-27.09.2018

3- 54. Ulusal Psikiyatri Kongresi (UPK), 02.10.2018-

06.10.2018

Sunduğu Bildiriler:

1- Münazara: “İyi Bir Psikiyatrist Erdemli Biri De

Olmalı Mıdır?”, 22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu (KES), 11.04.2018-14.04.2018

2- Poster Olgu Sunumu: Yıldönümü Reaksiyonu

Görülen Bir TSSB Vakası, 54. Ulusal Psikiyatri Kongresi (UPK), 02.10.2018-06.10.2018