



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik
Stimulasyon (rTMS) Tedavisi Sonrası Nörotrofik Faktör ve Serum Nöroaktif Steroid
Düzeylerindeki Değişimin İncelenmesi**

Dr. Muhammed Emin BOYLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İSTANBUL

MART 2022



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik
Stimulasyon (rTMS) Tedavisi Sonrası Nörotrofik Faktör ve Serum Nöroaktif Steroid
Düzeylerindeki Değişimin İncelenmesi**

Dr. Muhammed Emin BOYLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 10.03.2021-7802 tarih ve sayılı karar, 20210210 kodlu proje ile desteklenmiştir.

İSTANBUL

MART 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi, Muhammed Emin BOYLU ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Stimulasyon (rTMS) Tedavisi Sonrası Nörotrofik Faktör ve Serum Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişimin İncelenmesi “başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İsmet Kırpınar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Şenol Turan

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Onur YILMAZ

Doğuş Üniversitesi Psikoloji Bölümü

Teslim Tarihi : 11 Mart 2022

Savunma Tarihi : 28 Mart 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Muhammed Emin BOYLU

İmza

....../....../.....

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme ve öğretmeye duyduğu tutkuyu her an hissettiren, engin tecrübe ve bilgisini esirgemeyen, çalışkanlığı, bilimsel merak ve üretkenliğiyle bizlere mümtaz bir örnek olan, asistanı olmayı bir şans olarak gördüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Bu tezin hazırlanma sürecinde en baştan en sona kadar her adımda rehberliğine başvurduğum, kendi yoğunluğu içinde her ihtiyacım olduğunda bana zaman ayıran, yaşadığım zorluklar karşısında desteğini her daim hissettiğim, kendisini sadece akademik anlamda değil yaşama disiplini ve duruş itibarıyla da örnek almaya çalıştığım kıymetli abim Doç. Dr. Şenol TURAN'a,

Eğitim hayatıma kendi süpervizyonunda başladığım ve bunu her daim şans olarak gördüğüm, insanı anlama çabamda bana çok fazla katkısı olan, eğitimim boyunca psikoterapiler konusunda ufku genişleten, her anlamda desteğini hissettiğim değerli abim Doç. Dr. Onur YILMAZ'a,

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca kendileriyle bilimsel ve akademik anlamda ilk çalışmalarımı yaptığım ve bu anlamda bana çok şey öğreten, Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Özge KILIÇ'a,

Eğitim bilinçlerine saygı duyduğum, akademik çalışmalara özendirici, kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim ve kendilerinden bir çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Erdem DEVECİ, Doç. Dr. Çiğdem Dilek ŞAHBAZ, Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Akyüz KARACAN'a,

Her zaman yanımızda olan, beraber çalıştığımız süre boyunca yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Havva AFŞAROĞLU, Uzm. Dr. Gonca DOKUZ ve Uzm. Dr. Furkan COŞKUN'a

Rotasyonum sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, karşılaştığımız zorluklarda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU'na,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunan kıymetli abim Doç. Dr. Eray Metin GÜLER'e,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta Dr.Beyza Zeynep SEÇKİN, Dr.Ahmet BULÇAK, Dr.Elifnaz UYAR, Dr.Alişan BAYRAKOĞLU, Uzm. Dr. Can OĞUZHANASİLTÜRK, Uzm. Dr. F. Büşra Parlakkaya, Uzm. Dr. Rabia Kevser BOYRAZ, Uzm. Dr. Ayşe KURTULMUŞ olmak üzere tüm klinik arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, tez sürecinde gerekli numuneleri alma ve ulaştırma anlamında desteklerini ve özenlerini her daim hissettiğim kliniğimizin kıymetli hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, başta Emine AYDOĞDU ve Alper AYDIN olmak üzere tıbbi sekreter ve güvenlik görevlilerimize,

En zor zamanlarımda dahi bana desteğini her daim hissettiren, kendisini tanıdığım ve hayat arkadaşım olduğu için şanslı hissettiğim, tez döneminde bu tezin ortaya çıkmasında hem istatistik anlamında destek olan, hem sürekli manevi desteğini hissettiren kıymetli eşim Dr.Fatma Betül BOYLU'ya, bana verilmiş en kıymetli hediye olan kendisine rağmen bu tezi yazabildiğim, sevgili minik oğlum Ahmet Salih'e, hayatım boyunca olduğu gibi tüm eğitim sürecim ve zorlu tez döneminde de yanımda olan sevgili annem Emral BOYLU, desteğini ve güvenini her daim hissettiğim babam Murat BOYLU, canım kardeşlerim Zeynep BOYLU ve Nurefşan BOYLU'ya

Teşekkür ederim...

ÖNSÖZ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
RESİMLER DİZİNİ.....	XII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	XIII
KISALTMALAR.....	XIII
ÖZET.....	XVI
SUMMARY.....	XIX

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Major Depresif Bozukluk.....	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Monoamin Hipotezi.....	6
2.1.3.2. Nöroendokrin Sistem.....	8
2.1.3.3. Nöroplastisite	9
2.1.3.4. Nörotrofik Faktörler.....	10
2.1.4. Tanı Ölçütleri ve Sınıflama.....	13
2.1.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	14
2.1.6 Genetik Etkenler.....	15
2.1.7. Klinik Seyir.....	15

2.1.8. Major Depresif Bozuklukta Nörobilişsel Bozulma.....	17
2.1.9. Tedavi.....	18
2.2. Major Depresif Bozukluk ve Nöroaktif Steroidler	20
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	20
2.2.2. Nöroaktif Steroidlerin Sentezi	21
2.2.3. Nöroaktif Steroidlerin Farmakolojik Etkileri.....	23
2.2.4. GABA-A Reseptörleri	23
2.2.5. Diğer Reseptörler.....	24
2.2.6 Nöroaktif Steroidlerin Klinik Etkileri	25
2.3. Major Depresif Bozukluk ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	26
2.3.1. Genel Bilgiler.....	26
2.3.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Nöroaktif Steroidler.....	26
2.3.3. BDNF ve Nörobilişsel İşlevler.....	27
2.3.4. BDNF ve TNF- α / IL-1 β İlişkisi.....	29
2.4. Major Depresif Bozukluk ve İmmunolojik Biyo-belirteçler.....	29
2.4.1. Genel Bilgiler.....	29
2.4.2. Major Depresif Bozukluk ve TNF- α /Interlökin 1 beta İlişkisi.....	30
2.4.3. İmmunolojik Biyo-belirteçler ve Nörobilişsel İşlevler.....	32
2.5. Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimulasyon(rTMS)Uygulamaları.....	33
2.5.1. Genel Bilgiler.....	33
2.5.2. Nöromodulasyon ve Nöroaktif Steroidler.....	34
2.5.3. Nöromodulasyon ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	35

2.5.4. Nöromodulasyon ve İnflamasyon Biyo-belirteçleri.....	36
2.5.4.1. TNF- α ve IL-1 β 'nın rTMS İlişkisi.....	36
3.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	37
3.1.Katılımcılar.....	37
3.1.1. Olguların Seçim Ölçütleri.....	37
3.1.1.1. Dahil Olma Ölçütleri.....	37
3.1.1.2. Dışlama Ölçütleri.....	38
3.2.Uygulama.....	38
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	39
3.3.1.Ölçüm Araçları.....	39
3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	39
3.3.1.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ).....	40
3.3.1.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	40
3.3.1.4. İz Sürme Testi.....	40
3.3.1.5. Sayı Menzili Testi.....	41
3.3.1.6. Dünya Sağlık Örgütü-Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi.....	41
3.3.2. TMS Uygulama Parametreleri.....	42
3.3.3. Nöroaktif Steroidler, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, TNF- α ve IL-1 β Biyo- belirteçlerinin Çalışılması.....	43
3.3.4.İstatistiksel Analiz.....	43

4. BULGULAR.....	44
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	44
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	46
4.3. rTMS Tedavisiyle Depresyon Skorlarındaki Değişim	47
4.4. Biyokimyasal Parametreler	50
4.4.1. rTMS Tedavisi Öncesi ve Sonrası Nöroaktif Steroidlerdeki Değişim ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması.....	50
4.4.2. rTMS Tedavisi Öncesi ve Sonrası BDNF, TNF- α ve IL-1 beta Değerlerindeki'deki Değişim ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması.....	54
4.5. rTMS Tedavisiyle Bilişsel İşlevlerdeki Değişim.....	57
4.5.1. Sayı Meznili Testi.....	57
4.5.2. İz Sürme Testi.....	59
4.6. BDNF ve Nöroaktif Steroid Değerlerinin Lineer Regresyon Analizi İncelenmesi...61	
4.7. BDNF ile Bilişsel Ölçeklerdeki Değişimin İncelenmesi.....	63
4.8. rTMS Tedavisiyle İşlevsellikteki Değişim.....	64
4.9. rTMS ile PUKİ Skorlarındaki Değişim.....	65
5.TARTIŞMA.....	68
5.1. Depresif Belirtilerdeki Değişim.....	69
5.2. Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişim.....	70
5.3. BDNF Düzeylerindeki Değişim.....	71
5.4. TNF- α , IL-1 β Düzeylerindeki Değişim.....	74
5.5. rTMS, BDNF ve Bilişsel Fonksiyonlar.....	75

5.6. Diğer Değerlendirmeler.....	77
5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	78
6.SONUÇ.....	79
KAYNAKLAR.....	80
EKLER.....	94
ÖZGEÇMİŞ.....	111
RAPOR.....	114

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MDB ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2. Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 3. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Gruplarının HDDÖ Karşılaştırması

Tablo 4. Tedaviyle HDDÖ Skorlarının Değişimi

Tablo 5. HDDÖ Skorlarının Haftalık Değişimi

Tablo 6. rTMS Tedavisiyle Nöroaktif Steroidlerdeki Değişim

Tablo 7. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Nöroaktif Steroid Düzeyleri

Tablo 8. Nöroaktif Steroidlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 9. BDNF, TNF- α , IL1 β Değerlerinin rTMS Tedavisiyle Değişimi

Tablo 10. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce BDNF, TNF- α ve IL1 β Değerlerinin Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 11. Tedavi ile Değişen BDNF Hasta Grubu Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 12. Tedavi ile Değişen TNF- α Hasta Grubu Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 13. Tedavi ile Değişen IL-1 β Hasta Grubu Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 14. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce Sayı Menzili Testi Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 15. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce Sayı Menzili Testi İleri-Geri Alt Ölçek Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 16. Tedavi ile Değişen Sayı Menzili Testi Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 17. Tedavi ile Değişen Sayı Menzili Testi İleri-Geri Alt Ölçek Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 18. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce İz Sürme Testi A Formu Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 19. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce İz Sürme Testi B Formu Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 20. Tedavi ile Değişen İz Sürme Testi A ve B Formu Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 21. BDNF ve Nöroaktif Steroid Değerlerinin Lineer Regresyon Analizi İncelenmesi

Tablo 22. rTMS Tedavisi ile BDNF Değerlerindeki Değişimin Sayı Menzili Testi İle Korelasyonu

Tablo 23. rTMS Tedavisi ile BDNF Değerlerindeki Değişimin İz Sürme Testi İle Korelasyonu

Tablo 24. Tedavi ile Değişen WHODAS İşlevsellik Ölçeği Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 25. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi

Tablo 26. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce PUKİ Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Karşılaştırması ve Tedavi ile Değişimin Karşılaştırılması

Tablo 27. PUKİ Skorlarının Haftalık Değişimi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöroaktif Steroidlerin Sentezi

Şekil 2. rTMS Tedavisi Sürecinde Takip Edilen Ölçek ve Biyobelirteçlerin Ölçüm Zamanları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışmamızda Kullanılan rTMS Cihazı – Magstim Rapid 2

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi (Mean/Min/Max)

Grafik 2. rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi (Mean/SD)

Grafik 3. rTMS Tedavisi ile PUKİ Skorunun Haftalık Değişimi

KISALTMALAR

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

rTMS: Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Stimulasyon

MDB: Major Depresif Bozukluk

EKT: Elektrokonvulsif Terapi

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal bez aksı

APA : Amerikan Psikiyatri Birliği

CANMAT: Kanada Duygudurum ve Kaygı Tedavisi Ağı

WFPS: Dünya Biyolojik Psikiyatri Birlikleri Fedarasyonu

ASK: Anterior Singulat Korteks

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CRP: C-Reaktif Protein

DLPFK: Dorsalateral Prefrontal Korteks

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Baskısı

HHA: Hipotalamik - Hipofizer - Adrenal Eksen

5 HT: Serotonin

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

TESTOST: Total Testosteron

EST: Estradiol

PROGEST: Progesteron

ALLO: Allopregnanolone

5HIAA: 5 hidroksi indol Asetik Asit

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IGF: İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

LH: Lüteinize Edici Hormon

LTP: Uzun Vadeli Güçlenme

LTD: Uzun Süreli Depresyon

MHPG: 3-Metoksi-4-Hidroksi fenil glikol

NE: Norepinefrin

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NMDA: N-Metil-DAspartat

NDRI: Norepinefrin-Dopamin Gerilim İnhibitörü

NT: Nörotrofin

NF: Nörotrofik faktör

PGE2: Prostoglandin E2

SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü

SNRI: Serotonin-Norepinefrin Gerilim İnhibitörü

TCA: Trisiklik Antidepresanlar.

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü-alfa

VLPFK: Ventrolateral Prefrontal Korteks

ÖZET

Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Stimulasyon (rTMS) Tedavisi Sonrası Nörotrofik Faktör ve Serum Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişim

Giriş:

rTMS majör depresif bozuklukta tedavi edici etkinliği kanıtlanmış bir somatik tedavi yöntemidir. Nöroendokrinolojik, nörotrofik, immünolojik ve nörotransmitter sistemleri üzerinden etki gösterdiğine dair hipotezler mevcuttur. Depresyonda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin antidepresan tedaviyle düzeldiği gösterilmiştir. Diğer yandan BDNF ve TNF- α ile IL-1 β düzeylerinin rTMS tedavisinden etkilendiği ve bunun klinik iyileşme ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda majör depresif bozukluk tanısı almış hastalarda monoterapi rTMS tedavisiyle nöroaktif steroid (allopregnanolone, progesteron, DHEA, DHEA-SO₄, estradiol, testosteron), BDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki değişim, bunların klinik yanıtla ve dikkat başta olmak üzere bilişsel işlevler ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem:

Çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanısı almış 23 hasta, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından bu hastalarla benzer durumda 25 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Dünya Sağlık Örgütü Engellilik Değerlendirme Çizelgesi (WHO-DAS-2) ölçeği, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla İz Sürme Testi ve Sayı Menzili Testi verilmiştir. Hastaların depresyon düzeylerindeki değişiminin takibi amacıyla HDDÖ ve uyku kalitelerinin takibi amacıyla PUKİ ile haftalık ölçümler yapılmıştır. WHO-DAS-2 ve bilişsel testler ise rTMS tedavisine başlamadan önce, tedavinin dördüncü ve sekizinci haftasında yapılmıştır. Çalışmamızda tüm hastalardan rTMS tedavisinden önce, rTMS

tedavisinin haftada 5 gün uygulandığı dördüncü hafta sonunda ve haftada bir uygulanan idame tedavisiyle birlikte tedavi bittiğinde sekizinci hafta sonunda alınan periferik kanda, allopregnanolon (ALLO), DHEA, progesteron, DHEA-S, estradiol, testosteron, BDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri çalışılmıştır. Kadınlar için periferik kan alımı, nöroaktif steroidler menstrual döngüden etkilendiği için bazal standardizasyon sağlamak amacıyla folliküler evrede gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan sabah saat 8.00-09.00 arasında kan alınmıştır. Kontrol grubunda söz konusu kriterlere uyum sağlanmıştır.

Bulgular:

Çalışmamızın sonuçlarına göre dördüncü hafta tedavi bittiğinde 23 hastadan 6 tanesinde (%26) HDDÖ skoru 7 puanın altına inmiş yani resmiyona ulaşmışken 15 tanesinde (%65) ise HDDÖ puanı %50 azalmış yani yanıt gözlenmiştir. Sekizinci hafta sonrası rTMS tedavisi idame dahil tamamen bittiğinde 16 hastanın (%69,5) HDDÖ puanının 7'nin altında olduğu yani remisyona ulaştığı görülmekle birlikte 20 tanesinde (%87) ise HDDÖ puanı %50 azalmış yani tedaviden yanıt alınmıştır. Bununla birlikte monoterapi rTMS tedavisiyle BDNF ve allopregnanolon düzeylerindeki artışın yanında TNF- α , IL-1 β , DHEA ve DHEA-S seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Dikkat başta olmak üzere yürütücü işlevler ile ilgili fikir veren testler olan İz Sürme testi ve Sayı Menzili testi puanları da tedaviyle birlikte olumlu yönde değişmiştir. Özellikle BDNF düzeyleri ile Sayı Menzili testi arasında hem dördüncü haftanın sonunda hem de sekizinci haftanın sonunda olumlu yönde, orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. rTMS tedavisi öncesi hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. Bunun yanında rTMS tedavisiyle birlikte hasta grubunda serum BDNF düzeyindeki artış hem dördüncü hafta sonunda ($p<0,001$) hem de sekizinci hafta sonunda anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Bununla birlikte hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerinin sekizinci hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p<0,001$). TNF- α düzeyi hem dördüncü hafta sonunda tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmış ($p=0,023$) hem de dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar yapılan idame rTMS tedavisi sürecinde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaya devam etmiştir ($p=0,024$). IL-1 β düzeyi ise ilk dört hafta tedavi

süresince azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar olan tedavi sürecinde azalmaya devam etmiş ve bu süreçteki azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002$).

rTMS tedavisiyle sayı menzili testi puanlarındaki değişime bakıldığında tedavi öncesi ve birinci ay sonunda yani haftada 5 seans 4 hafta rTMS tedavisi bitiminde sayı menzili testindeki artış oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Birinci ay sonu ile ikinci ay sonundaki puanlar karşılaştırıldığında burada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. İz Sürme testlerindeki değişimin rTMS tedavisi ile ilişkisine bakıldığında iz sürme A testi için tedavi öncesi ve birinci ayın sonu ile birinci ay ve ikinci ayın sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle ($p = 0,484$) birlikte tedavi öncesi ile tedavinin bitimi yani ikinci ayın sonu karşılaştırıldığında burada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olduğu görülmüştür. ($p = 0,009$) İz sürme A testi için hata durumu arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p = 0,012$). İz sürme B testi için ise hem tedavi öncesi ile dördüncü hafta sonundaki değerler, hem de dördüncü hafta ile sekizinci hafta arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. ($p < 0,001$) Hata sayılarındaki değişim için de anlamlı bir ilişki görülmüştür. ($p = 0,027$)

Sonuç:

Çalışmamızda rTMS'nin MDB hastalarında etkili olduğu görülmüştür. Bu etki; nöroaktif steroidlerdeki değişime bağlanarak nöroendokrin etkiyle ilişkilendirilebileceği gibi rTMS tedavisiyle serum BDNF düzeyinin de istatistiksel olarak artması nörotrofin hipotezini de desteklemektedir. Diğer yandan TNF- α ve IL1 β düzeylerindeki değişim mevcut antidepresan etkide immünolojik bir değişimin de katkısı olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte mevcut biyobelirteçlerdeki değişimin bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmesi rTMS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceğini daha geniş alanda ölçüm yapan bilişsel ölçeklerle benzer çalışmaların yapılmasının bu konunun netlik kazanmasına katkı sağlayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: BDNF, Bilişsel İşlevler, IL-1 β , Nöroaktif Steroidler, rTMS, TNF- α

SUMMARY

Investigation of Changes in Neurotrophic Factor and Serum Neuroactive Steroid Levels After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Major Depressive Disorder Patients

Introduction:

rTMS is a somatic treatment method with proven therapeutic efficacy in major depressive disorder. There are hypotheses that it acts on neuroendocrinological, neurotrophic, immunological and neurotransmitter systems. It has been shown that there are changes in neuroactive steroid levels in depression and these changes improve with antidepressant treatment. On the other hand, there are publications showing that BDNF and TNF- α and IL-1 β levels are affected by rTMS treatment and this is associated with clinical improvement. In our study, it was aimed to evaluate the changes in neuroactive steroids (allopregnanolone, progesterone, DHEA, DHEA-SO₄, estradiol, testosterone), BDNF, TNF- α and IL-1 β levels, and their relationship with clinical response and cognitive functions, especially attention, with monotherapy rTMS treatment in MDD patients. .

Method:

23 patients diagnosed with major depressive disorder according to DSM-5 criteria and 25 healthy controls who were similar to these patients in terms of age, gender and education level were included in the study. The participants were given a sociodemographic data form, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Pittsburg Sleep Quality Index (PUKI), World Health Organization Disability Assessment Scale (WHO-DAS-2), Trail Making Test and Digit Span Tests for the evaluation of cognitive functions. In order to monitor the change in the depression levels and sleep quality of the patients, weekly measurements were made with HDRS and PUKI. WHO-DAS-2 and cognitive tests were performed before starting rTMS treatment and performed at the fourth and eighth weeks of treatment. In our study, biomarkers (allopregnanolone (ALLO), DHEA, progesterone, DHEA-S, estradiol, testosterone, BDNF, TNF- α and IL-1 β) levels were studied in the peripheral blood taken from all patients before the rTMS treatment, at the end of the fourth week

when rTMS treatment was applied 5 days a week, and at the end of the eighth week when the treatment was finished with the maintenance treatment applied once a week. For women, peripheral blood collection was performed at the follicular phase to provide baseline standardization as neuroactive steroids are affected by the menstrual cycle. Blood was drawn from all participants between 8.00 and 09.00 in the morning. In the control group, compliance with these criteria was achieved.

Results:

According to the results of our study, at the end of the fourth week of treatment, 6 (26%) of 23 patients were in remission because their HDRS score was below 7 points. In 15 of them (65%), the HDRS score decreased by 50%, that is, a response was observed. When the rTMS maintenance treatment was finished after the eighth week, it was seen that 16 patients (69.5%) had a HDRS score below 7 and reached remission. On the other hand, in 20 (87%) patients, the HDRS score decreased by 50% and they responded to the treatment. In addition to the increase in BDNF and allopregnanolone levels with monotherapy rTMS treatment, the decrease in TNF- α , IL-1 β , DHEA and DHEA-S levels was found to be statistically significant. The scores of the Trail Making test and the Digit Span test, which give an idea about executive functions, especially attention, also changed positively with the treatment. In particular, a positive, moderately significant correlation was found between BDNF levels and the Number Range test both at the end of the fourth week and at the end of the eighth week. As a result of the comparison of serum BDNF levels of the patient and healthy control groups before rTMS treatment, it was found to be statistically significantly lower in the patient group. In addition, the increase in serum BDNF levels in the patient group with rTMS treatment was found to be significant both at the end of the fourth week ($p < 0.001$) and the eighth week ($p < 0.001$). However, both TNF- α and IL-1 β levels were statistically significantly decreased at the end of the eighth week ($p < 0.001$). TNF- α level both decreased significantly at the end of the fourth week compared to the pre-treatment ($p = 0.023$) and continued to decrease statistically significantly during the maintenance rTMS treatment period from the fourth to the eighth week ($p = 0.024$). IL-1 β level decreased during the first four weeks of treatment, but it was not found statistically significant, but continued to decrease during the treatment period from the fourth to the

eight week, and the rate of decrease in this period was found to be statistically significant. Considering the change in the digit span test scores with rTMS treatment, it was seen that the rate of increase in the digit span test was statistically significant at the end of the 5 sessions of 4 weeks rTMS treatment before the treatment and at the end of the first month ($p < 0.001$). When the scores at the end of the first month and at the end of the second month were compared, no statistically significant result was reached here ($p < 0.001$). Considering the relationship between the change in Trail Making tests and rTMS treatment, there was no statistically significant difference between the pretreatment and the end of the first month and the end of the first and second months for the trailing A test ($p = 0.484$). However, when the pre-treatment and the end of the treatment, that is, the end of the second month, were compared, there was a statistically significant difference ($p = 0.009$). There was a significant difference in error status for the trailing A test ($p = 0.012$). For the trailing B test, both the values before the treatment and at the end of the fourth week, and the values between the fourth week and the eighth week were found to be statistically different ($p < 0.001$). A significant relationship was also observed for the change in the number of errors ($p = 0.027$).

Conclusion:

In our study, rTMS was found to be effective in MDD patients. This effect can be related to the neuroendocrine effect by connecting to the change in neuroactive steroids. In addition, the statistical increase in serum BDNF level with rTMS treatment also supports the neurotrophin hypothesis. On the other hand, the change in TNF- α and IL1 β levels can be interpreted as an immunological change contributing to the existing antidepressant effect. However, it can be said that associating the changes in existing biomarkers with cognitive functions, rTMS can be effective on cognitive functions, and it can be said that conducting similar studies with cognitive scales that measure in a wider area will contribute to the clarification of this issue.

Keywords: BDNF, Cognitive Functions, IL-1 β , Neuroactive Steroids, rTMS, TNF- α

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon en sık görülen psikiyatrik bozukluktur [1]. Depresif dönemdeki en yaygın belirti ve semptomlar; çökkünlük ve depresif ruh hali, ilgi ve istek azalması, anhedoni, düşük enerji, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, dalgınlık, yetersizlik, değersizlik, suçluluk düşünceleri, uyku düzeninde değişiklik, iştah ve kiloda değişiklik, ölüm ve intihar düşünceleri, psikomotor retardasyon veya ajitasyondur [2]. Yaşam boyu prevalansı %1,5 ile %19 arasında değişen, yeterli ve gerekli tedavi verilmediği takdirde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ciddi sosyal sorunlara neden olan bir sendromdur [3]. Ciddi yeti yitimi ve bazen intihar sonucu ölümler ile seyreden önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) kapsamında değerlendirildiğinde majör depresif bozukluk (MDB) tanısı koymak için çökkün duygudurum ve isteksizliğin de içinde bulunduğu en az 5 belirtinin olması ve bu belirtilerin günlük sosyal ve mesleki işlevleri etkileyecek ya da kişiye belirgin sıkıntı verecek şiddette olması ve en az 2 hafta sürmesi gereklidir [2]. Depresyon, genel işlevsellik, yaşam kalitesi ve mesleki işlevsellikteki bozulmaların yanı sıra bilişsel bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir [4].

MDB tedavisi için gerek uzun süreli kullanımda olası yan etkiler, gerek tedavi etkinliğinin sağlanması için uzun süre kullanımının gerekmesi gibi faktörler nedeniyle ilaç tedavisinin yanında bazı nöromodülasyon yöntemleri klinisyenlerin tedavi protokollerinde yer bulmaktadır. Geçmişten beri kullanılagelen, etkinliği ispatlanmış Elektrokonvulsif Terapi (EKT) gibi bir tedavinin var olmasına rağmen, ameliyathane şartlarında, anestezi ile ve çoğunlukla yatarak tedavi getirmesi nedeniyle alternatif olabilecek yöntemler geliştirilmiş ve geliştirilmeye de devam etmektedir. Bunların içinde tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimülasyon (rTMS) ayaktan tedavi seçeneği sunması, herhangi bir ek anestezi protokolü gerektirmemesi ve hızlı etki gösterme gibi nedenlerle öne çıkmaktadır.

rTMS majör depresif bozuklukta tedavi edici etkinliği kanıtlanmış bir somatik tedavi yöntemidir. En az bir antidepresan ilaç kullanılmış ve yanıt alınamamış hastalarda kullanımı Food and Drug Administration - Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2008 yılında onaylanmıştır [5]. Tedaviye başlanan hastaya en az 20 seans şeklinde dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) uygulanır. Bilişsel fonksiyonların, davranışların, emosyonel süreçlerin nörobiyolojisini

anlamak üzere beynin inhibisyon, eksitasyon ve plastisitesi üzerinde değerlendirme yapmak için kullanılmakla birlikte psikiyatrik bozuklukların tedavisinde her bozukluk için belirli beyin bölgelerinde uygulanmak üzere eksitasyon ve inhibisyon yapılarak tedavi amacıyla da kullanılmaktadır [6].

Nöroaktif steroidler; çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu ifade edilen kolesterolden sentezlenen nöroaktif moleküllerdir [7]. Steroidlerin aksine, hücre yüzeyindeki çeşitli reseptörlerle etkileşime girdiklerinde düzenleyici etkileri milisaniye gibi çok daha hızlı sürelerde ortaya çıkar. Depresyonun oluşum mekanizmasını açıklamak için birçok görüş ileri sürülmüş olmasına rağmen patofizyolojik süreç tam olarak aydınlatılamamıştır. Depresyonda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu [8] ve bu değişikliklerin antidepresan tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir [9]. Bu nedenle depresyonu bulunan kişilerde nöroaktif steroidlere bağlı patofizyolojik bir işlev bozukluğu olabileceği düşünülmüştür [10]. Daha önce EKT tam aydınlatılamamış olan etki mekanizmasında nöroaktif steroidlerin rolü olduğu ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4) gibi nöroaktif steroidlerin tedaviye yanıtta yordayıcı olabileceği gösterilmiştir [11].

Öte yandan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin rTMS tedavisi ile değiştiği ve klinik düzelme ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [12]. Bununla birlikte alanyazında nöroaktif steroidlerin nörotrofik faktörler aracılığıyla depresyon patofizyolojisinde rol oynadığını iddia eden prelinik çalışmalar mevcuttur [13].

Alanyazında, nöroaktif steroidler ile rTMS arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların içeriklerine bakıldığında günümüzde kabul edilen 20 seans uygulamanın dışında rTMS uygulanma seans sayısının yetersiz olabileceği düşünülmüştür [14].

Depresyonun tam olarak aydınlatılamamış olan patofizyolojisinde amin teorileri öne çıksa da hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksının (HPA) da etkisinin olduğu bilinmektedir. Nöroaktif steroidlerin depresyonda tedavi öncesine kıyasla sonrasında değişkenlik gösterdiği gerek ilaç tedavilerinde gerek EKT gibi protokollerde çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [15]. Ancak, rTMS ile ilgili olan çalışmalar dikkate alındığında alanyazında bu konuda boşluklar bulunduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda gerek seans sayılarının günümüzde etkin kabul edilen düzeyde olmaması, gerek hastaların kan düzeylerine bakılırken güçlü bir standardizasyon sağlanamaması nedeniyle bu alanda eksiklikler görülmektedir.

Bu çalışmada, majör depresif bozukluk tanısı almış ve TMS endikasyonu konularak tedaviye yönlendirilen hastalarda 20 seans rTMS tedavisi sonrası depresyonda etkilerinin olduğu düşünülen nöroaktif steroidlerin düzeyleri ve BDNF, TNF- α , IL-1 β ile etkileşimini ve bunların birbirleriyle ve klinik yanıt ile özellikle bilişsel işlevlerdeki düzelme ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Major Depresif Bozukluk

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Depresyon en sık görülen psikiyatrik bozukluktur [1]. Çökkün duygudurum ve anhedoni ile birlikte ve ümitsizlik, karamsarlık, keder duygularıyla seyreden suçluluk, yetersizlik, değersizlik düşünceleri, rutin aktivitelerden eskisi kadar keyif alamama, ilgi ve istek kaybı ile kendini gösterir. Söz konusu duygular, insanlarda olumsuz yaşam olaylarına karşı normal durumlarda gözlemlenebilse de bu duygular hem süregelen hem de depresyondaki kişinin işlevselliğini etkileyecek kadar yoğundur. Ayrıca özgüven azalması, tekrarlayan ölüm düşünceleri, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, az ya da çok uyuma, iştahsızlık ve kilo kaybı ya da iştah artışı ve kilo alımı belirtileri görülebilir [16]. Depresyon yaşam kalitesini bozar, üretkenliği azaltır ve sosyal ilişki sorunlarına neden olabilir. Bunun yanında depresyon, intihar, kaza ve kalp damar hastalıkları gibi diğer sistemlerde artan riskler nedeniyle can kaybına ve toplumsal tükenmeye neden olmaktadır [17].

“Depresyon”un kelime anlamı, Latince’deki “bastırmak” anlamına gelen “depressus” kelimesinden gelmektedir [18]. Hipokrat’ın (M.Ö. 460-357) kara safra fazlalığının neden olduğunu düşündüğü “iştahsızlık, umutsuzluk, uykusuzluk, sinirlilik ve huzursuzluk” olarak tanımladığı “melankoli”, depresyonun en eski tanımıdır. Vücut sıvıları olan kara safra, sarı safra, kan ve lenfleri duygularla ilişkilendirmiştir. Buna göre, kara safranın fazla olmasını “melankoli” olarak adlandırmış, acının, gözyaşının ve hüznün kaynağının beyin olduğunu belirtmiştir [19].

Hipokrat'ın bu yaklaşımı Helenistik dönemde de kabul görmüş ve devam ettirilmiştir. Galen (M.S. 131-201) melankoliyi depresyon ve korku, yaşamdan memnuniyetsizlik, diğer insanlardan nefret etme olarak açıklamış ve çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekmiştir [20].

Orta Çağ'da İslam dünyasının ruhsal bozuklukların teşhis ve sınıflandırılmasında ağırlık kazandığı söylenebilir. Razi (M.S. 864-925), insan yaşamının birbirinden bağımsız çalışan ancak birbirini etkileyen bitkisel, hayvansal ve mantıksal olmak üzere üç farklı ruhsal durumdan oluştuğunu ileri sürmüştür. Bu ruhsal durumların eksikliğinin veya fazlalığının ruhsal hastalıklara yol açtığını belirtmiştir. Yine fikirleri dünya çapında kabul gören İbn-i Sina'nın (M.S.980-1037) "El-Kanun fi't-Tıb" adlı eserinde melankoli, taşkınlık ve mani terimlerine yer verilmiştir.

Burton'ın (M.S 1577-1640) 1621 yılında yazdığı "Melankolinin Anatomisi" adlı eserinde depresif hastaların duygu, düşünce ve sıkıntılarını oldukça iyi tanımladığı görülmektedir. Depresyon ifadesi 9. yüzyılda Pinel (M.S 1745-1826) ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. J.Pierre Falret (M.S 1794 – 1870), 1854 yılında “folie circulaire” terimini kullanmış ve depresyon ve maninin birbiriyle ilişkili iki bozukluk olduğunu belirtmiştir. 19. yüzyılda Delasiave (M.S 1826-1888), hastalığı tanımlamak için "depresyon" terimini ilk kullananlardan biriydi [21]. Emil Kraepelin (1856-1929), mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu söyleyerek bu bozukluğa “manik-depresif psikoz” adını vermiştir. 1957'de Leonhard ve arkadaşları depresyonu, unipolar ve bipolar olarak ayrı klinik antiteler olarak sınıflandırmışlardır [22].

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisi azalmış ve klinik görünüm, atak sayısı ve tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. 1952'de DSM-I, 1968'de DSM-II ve International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 8th Edition (ICD-8), 1980'de DSM-III ve ICD-9 kullanılmış olup 1987'de DSM-III-R geliştirilmiştir. Mayıs 1990'da 43. Dünya Sağlık Kongresi'nde onaylanan ICD-10 kodları, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üye ülkelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Aynı yılda Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırlamış olduğu DSM-IV (2000) sınıflamasında “Majör Depresif Bozukluk” tanımı getirilmiş olup, bipolar bozukluk ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır. Yine bu sınıflamada “Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu”, “Madde Kullanımına Bağlı Duygudurum Bozukluğu” ve “Başka Türü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu” olmak üzere üç yeni alt tip tanımlanmıştır. Bu adlandırmalar, 2013 yılında DSM-5'te son şeklini almıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Depresyon halk sağlığını en çok tehdit eden sorunlardan biridir. Psikiyatrik hastalıklar arasında yaşam boyu yaygınlığı en yüksek olan hastalık olmakla birlikte, tüm dünyada yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır [23]. Yüksek yaygınlık oranları, artan kronikleşme riski ve intihar davranışı, yeti yitimi ve ekonomik sonuçları, depresyon araştırmalarının önemini artırmaktadır [24]. DSÖ verilerine göre major depresif bozukluğın (MDB) dünya genelinde işlevsellikte bozulmaya neden olan hastalıklar listesinde yükselişte ve 3. sırada olduğu bildirilmekte ve 2030 yılına kadar ilk sırada yer alacağı öngörülmektedir [25]. MDB için yaşam boyu yaygınlık oranları %5 ile %17 arasında değişmekte olup, psikiyatrik bozukluklar arasında yüksek bir yaşam boyu yaygınlığa sahiptir [19] [26]. 2013 yılında yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'na göre son 12 aydaki tüm depresyon bozukluklarının yaygınlığı %7,2'dir. Genel popülasyonda depresif atakların yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 ve tüm popülasyonda %4 olarak bulunmuştur [27]. Kadınlarda depresyon yaygınlığı erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu [28] bununla birlikte her yaşta görülebildiği ancak orta yaşlarda, özellikle 25-44 yaş arasında daha sık görüldüğü bilinmektedir. 15 ülkeden yetişkinlerle (n > 72.000) yapılan bir çalışmada, yaşam boyu majör depresyon ve distimi yaygınlığı kadınlarda erkeklere göre 1,9 kat daha yüksek bulunmuştur [29].

2.1.3. Etiyoloji:

Depresif bozuklukların etiyolojisi ile ilgili tek bir patofizyoloji yerine birbiriyle ilişkili psikososyal, biyolojik ve genetik faktörlerden bahsedilmektedir. Biyolojik etiyolojisi henüz tam olarak açıklanamasa da, bu alanda yürütülen çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Depresyon, bu faktörlerin yakın ilişkisi nedeniyle multifaktöriyel etiyojolojiye sahip bir sendrom olarak kabul edilmektedir [30]. Günümüzde en çok ne çıkan hipotezler; nörotransmitter, nöropeptid, hormonal, epigenetik düzenleme ve nöroplastisite üzerinedir. Alanyazındaki birçok çalışmada major depresif bozukluğu olan hastalarda biyolojik anormalliklerin olduğu bildirilmiştir. Monoamin nörotransmitter hipotezi, depresif bozukluğun etiyolojisi hakkındaki teorilerin temeli olarak görülmekte idi. Daha sonra tek nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklara odaklanmak yerine,

nörodavranışsal sistemler, nöronal devreler, daha karmaşık nöroregülasyon ve nöroplastisite sistemleri ile olan ilişkilere odaklanılmıştır [31].

2.1.3.1. Monoamin Hipotezi

Monoamin hipotezi, monoamin nörotransmitter eksikliğinin depresyon etiolojisindeki rolünü açıklamaya çalışan bir hipotezdir. Bu hipotez, depresyonun altında yatan biyolojik mekanizmanın serotonin (5-HT), norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) eksikliğinin, işlevlerinin azalmasının veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılığın değişmesinin olduğunu düşündürmektedir [26]. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, depresyon etiolojisinde sadece biyolojik aminlerin rol oynamadığını, aynı zamanda reseptör ve gen ekspresyonunun moleküler yeniden düzenlemelerine odaklandığını göstermiştir [31]. 5-HT, NE ve DA monoaminleri ile ilgili hipotezlerin günümüze kadar MDB etiolojisindeki yeri netlik kazanmıştır. Bu monoaminlerin yanı sıra asetilkolin, gama aminobütirik asit ve glutamat da depresyonda çalışılan diğer nörotransmitterlerdir.

Serotonerjik Sistem

Serotonerjik sistem, merkezi sinir sisteminden (MSS), rafe çekirdeklerinin inen ve çıkan yollarından köken alır. MSS serotonerjik aktivitesi, depresyonda da görülen duygudurum düzenleme, uyanıklık, dikkat, anksiyete, cinsel davranış, iştah, termoregülasyon, solunum kontrolü, bulantı, ağrı hissi ve agresyon gibi işlevlerle yakından ilişkilidir [32]. En önemli serotonin reseptörleri 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₆ ve 5-HT₇ alt tipleridir. Çalışmalarda depresyonun nörobiyolojik açıklaması için "serotonin hipofonksiyonu"na dikkat çekilmektedir. Bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan "paraklorofenilalanin" gibi aminlerin depresyona sebep olması bunun yanında MDB tanısı almış hastalarda 5-HT metabolitlerinin azalması ve Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSGİ), Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNGİ), Trisiklik Antidepresanlar (TSA) gibi ilaçların beyindeki 5-HT ve NE seviyelerinin artırdığının gösterilmesi kanıt olarak ileri sürülmektedir [33]. Serotonerjik hipofonksiyon hipotezinin yanı sıra "serotonerjik hiperfonksiyon" hipotezinin de olduğunu savunan görüşler vardır. Depresyon tanısı alan hastalarda trombositlerinde 5-HT geri alımının azalması nedeniyle sinaptik boşlukta 5-HT miktarı ve nörotransmisyonu artmıştır. Antidepresan etki mekanizması 5-HT geri alım pompasından 5-HT'nin geri alımını artıran ve sinaptik boşluktaki 5-HT miktarını azaltan tianeptin kullanımı, 5-HT hiperfonksiyonunun depresyonda etkili bir rolü olduğunu göstermiştir [26]. Depresyon oluşumunda en sık bahsedilen nörotransmitter 5-HT olup, genel olarak depresyonda 5-HT üretimi

ve metabolizmasına bağlı serotonerjik fonksiyon eksikliği, özelde ise limbik alanda 5-HT azalmasından söz edilmektedir. Depresyonlu hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) 5HT yıkım ürünü olan 5 hidroksiindol asetik asidin (5-HIAA) azalmış varlığı ve SSGİ'lerin tedavideki etkinliği sıklıkla depresyonda serotonerjik yetersizliğe işaret eder [34].

Nöradrenerjik Sistem

Nöradrenerjik nöronların çoğu, ponstaki locus cereleus'tan (LC) köken alır. Etkilerini G-protein bağımlı reseptörler aracılığıyla gösterir. Reseptörlerden $\alpha 1$ uyanıklıkta, $\alpha 2$ presinaptik otoreseptör sedasyonda ve postsinaptik otoreseptör dikkatin sürdürülmesinde rol oynar. Nörodrenerjik sistemdeki artan aktivite titreme, anksiyete ve panik atakları tetikler ve azalan aktivite depresyona eğilim gösterir [26].

Depresyon patofizyolojisinde nöradrenerjik sistem işlev bozukluğu hipotezi; depresyon hastalarında düşük NA metabolizmasına, artmış tirozin hidroksilaz aktivitesine ve LC'de NA taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına bağlanır [35]. MDB hastalarının önemli bir bölümünde, sinir sistemi nöradrenerjik fonksiyonunun ana yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin idrarda ve BOS'ta arttığı gözlemlenmiştir, bu da nöradrenerjik aktivitede bir artış veya azalma olduğunu düşündürmektedir. Metildopa, propranolol ve reserpin gibi NA düzeylerini düşüren ilaçların depresyona neden olabilmesi, sinaptik kavşakta NA artışına neden olan amfetaminin sinir sistemini uyarıcı etkisinin olması bu hipotezi desteklemektedir [26].

Dopaminerjik Sistem

Depresyon oluşumunda dopaminerjik sistem ve mezolimbik yolağın etkilendiğine dair kanıtlar vardır. Çoğu dopaminerjik nöron ventral mezensefalonda bulunur ve farklı MSS yollarına ayrılır. Bu yolaklar; tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yolaklar şeklinde isimlendirilir. DA, D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3, D4) olarak adlandırılan iki geniş reseptör grubuna bağlanır. Tüm DA reseptörleri, adenilat siklaz sinyal yolu ile bağlantılıdır. DA'nın depresyondaki rolüne ilişkin genel kanı, psikomotor retardasyonu olan hastalarda daha sık olmakla birlikte DA aktivitesinin azaldığı yönündedir. Anhedoni ve azalmış motivasyon, ödöl sistemindeki disregölasyonla ilişkili görünmektedir. Deney hayvanlarında depresyonda mezolimbik DA aktivitesi bozulur ve antidepresan ilaç verilmesiyle DA iletimi artar. Serotonerjik nöronların da DA düzeyine göre inhibisyon veya aktivasyon yönünde dolaylı

bağlantılarla dopaminerjik nöronları etkilediği düşünülmektedir [35]. Parkinson hastalığı gibi DA üretimiyle ilgili birincil nörolojik bozukluklar da depresyona neden olabilir. Bir Nöradrenalin-Dopamin Geri Alım İnhibitörü (NDGİ) olan bupropionun beyindeki DA seviyelerini artırarak DA'nın ruh halindeki rolüne dair etkisi de bu konuda dolaylı kanıt sağlar [36].

Glutamaterjik Sistem

Glutamatin da duygudurum düzenlemesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bir N-Metil-D Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin güçlü ve hızlı antidepresan etkisi, antidepresan tedavisinde bir hedef olarak glutamaterjik sistem üzerine büyük ilgi uyandırmıştır [37].

2.1.3.2. Nöroendokrin Sistem

Depresyonda en sık bahsedilen endokrin sistemler arasında HPA ve hipotalamo-hipofiz-tiroid (HPT) eksen yer alır. Adrenal ve tiroid bezi fonksiyonlarının yanı sıra büyüme hormonu, prolaktin, melatonin, folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeylerinin etkilendiği bildirilmektedir [38]. MDB hastalarının yaklaşık %50'sinin yüksek kortizol seviyelerine sahip olduğu ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) eksen bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda depresif hastaların BOS'unda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarının arttığı, CRH uyarısına adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beta-endorfin yanıtında azalma olduğu ve deksametazon supresyon testinde depresif hastaların %50'sinde kortizol miktarı beklenen inhibisyonun sağlanmadığı görülmüştür [39]. HHA eksenini aktivasyonu, strese verilen birincil fizyolojik tepkilerden biridir. Çalışmalar stresin özellikle kronik stresin HHA eksenini etkileyerek depresyon oluşumunda rol oynadığını göstermiştir [40]. Artan kortizol miktarı hipokampal nörojenezi olumsuz etkiler ve atrofiye neden olur. Bu atrofi, depresif bozukluk ve diğer psikiyatrik semptomların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Depresyonlu hastalarda tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar, depresyonu olan hastalarda serbest T4 düzeylerinde bir artış olduğunu, ancak T3'te bir değişiklik olmadığını göstermiştir [41].

Depresif hastalarda nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [7, 8]. Bir SSGİ olan fluoksetin ile antidepresan tedavi sırasında nöroaktif steroid

seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir [9]. Bu nedenle depresif kişilerde n6roaktif steroidlere bağlı patofizyolojik bir işlev bozukluğu olabileceği d6ř6n6lm6ştir [10].

Depresyonlu hastaların serum ve BOS'undaki allopregnanolon ve pregnanolon d6zeylerinin anlamlı d6zeyde d6ř6k olduğu, fluoksetin, fluvoksamin [8],[42] ve SSGİ olmayan antidepresanlar [43] ile tedavi edildikten sonra bu d6zeylerin normale d6nd6đ6 g6sterilmiştir. Depresif fare modellerinde, allopregnanolon uygulamasının bir antidepresan etkiye neden olduğu g6zlemlenmiştir [44].

MDB'nin en etkili tedavi y6ntemlerinden biri olan EKT ile tedavi edilen psikotik 6zellikli depresyon olgularında DHEA-S d6zeylerinin EKT ile arttığı ve tedavi 6ncesi bazal DHEA-S d6zeylerinin y6kselmesinin EKT'ye yanıtızlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [15].

Estradiol6n ruh hali 6zerindeki etkisini serotonerjik sistem aracılığıyla g6sterdiği d6ř6n6lmektedir. Estradiol, beynin 6strojen resept6rleri i6eren b6lgelerinde serotonin resept6r yoğunluğunu azaltır ve mono amino oksidaz (MAO) enziminin par6alanma hızını artırarak beyindeki serotonin konsantrasyonunun artmasına neden olarak duygudurum 6zerinde olumlu etki yapar [45]. Depresif belirtilerin 6strojen kullanan yaşlı kadınlarda kullanmayanlara g6re daha nadir olduğu g6zlenmiştir [46].

2.1.3.3. N6roplastisite

MSS, i6 ve dış uyarılara uyum sağlama yeteneğine sahiptir. Bu uyum yeteneğindeki yetersizlik sonucunda MDB gibi psikiyatrik hastalıkların gelişmesi olasıdır. N6roplastisite, n6ronların yapısal 6zelliklerinde, işlevlerinde ve oluşturdukları sinapslarda i6 ve dış uyarılara bağlı olarak meydana gelen değişiklikler olarak tanımlanabilir [47].

İnsan n6ronlarının 6oğu, gebeliğin ikinci 3 aylık d6neminde oluşur. N6ronal g66 genellikle doğumla tamamlanır. Sinaps oluşumu 6 yaşına kadar hızla devam eder. Ond6rt yaşından sonra sinaps sayısı giderek azalmaya başlar [48].

Depresyonda n6roplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun limbik sistemde hipokampal hacim azalmasına ve h6cre kaybına neden olduğunu g6steren prelinik ve klinik 6alışmalarla desteklenmektedir. Depresyonda olduğu iddia edilen h6cre 6l6m mekanizmaları;

nörotrofik mekanizma hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter artışı, glial hücre değişikliği ve nörogenezin ikincil olarak baskılanmasıdır [49].

Nöroplastisite ile dendritik dallanmanın artışı, yeni sinaps ve nöronların oluşumu, mevcut sinapsların etkinliğinde değişiklik ve nöronların stres altında hasara karşı direncinin artması sağlanır [50].

Beynin nöroplastik değişikliklerin görüldüğü başlıca bölgeleri korteks, septum, amigdala ve hipokampustur. Özellikle hipokampus üzerine yapılan çalışmalarda zihinsel egzersizle hipokampus hacminde ve nörogenezde artış gözlenirken, strese maruz kalma ile hipokampus hacminde, nörogenezde ve nörotrofinlerde azalma olduğu bildirilmiştir [51].

2.1.3.4. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofinler, nöronal plastisite için gerekli olan hücre içi moleküllerdir. Bununla birlikte sinaptik nörotransmitter salınımı ve hücreyel uyarılabilirlik için önemli bir aracıdır. 5-HT, DA ve asetilkolin dahil olmak üzere farklı nöron ağları ve nörotransmitterlerle etkileşime girer.

Nörotrofinler yaşamın erken dönemlerinden başlayarak, nörogenez, nöron proliferasyonu ve migrasyonu, akson ve dendrit dallanması, sinaptik iletim, nöronal eksitasyon, sinaps modülasyonu, nörotransmitter ve nöropeptid sentezi, sinaptik oluşumu, beyin plastisitesinde özellikle öğrenmeye bağlı aktivite ile ilgili nöronların hayatta kalması ve korunması gibi işlevleri vardır [47]. Bu moleküller çeşitli nedenlerle MSS'de azaldığında, beyinde etkiledikleri bölgelerde nöral atrofi, dejenerasyon ve uyarıcı nörotransmitterlerin kaybı ile sonuçlanacak bir biyolojik olaylar zinciri tetiklenir.

Nörotrofinlerin prototipi olan nöral büyüme faktörü (NGF), 1950'lerde sempatik gangliyonlarda nöron gelişimini ve hayatta kalmasını destekleyen çözünür bir peptit olarak keşfedildi. Daha sonra yapısal homologue olan diğer nörotrofinler (BDNF, NT3,(Nörotropin 3) NT4/5 (Nörotropin 4/5) tanımlanmıştır [52]. NGF, BDNF, NT3, NT4/5, NT6 (Nörotropin 6) ve NT7 (nörotropin 7) ortak bir genden türetildikleri için benzer dizi ve yapı gösterirler ve bu nedenle topluca nörotrofin ailesi olarak adlandırılırlar [53]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) aileleri de nöronal gelişimde yer alır, hayatta kalma ve plastisitede düzenleyici bir rol oynar [52]. Nörotrofinler sinaptik nörotransmitter salınımı

ve hücrel uyarılabilirlik için de kilit mediatörlerdendir. Nörotrofinler, serotonin, dopamin ve asetilkolin dahil olmak üzere farklı nöron ağları ve nörotransmitterlerle etkileşime girer. Bu moleküller çeşitli nedenlerle MSS'de azaldığında, beyinde etkiledikleri bölgelerde nöral atrofi, dejenerasyon ve uyarıcı nörotransmitterlerin kaybı ile sonuçlanacak bir biyolojik olaylar zinciri tetiklenir [53, 54].

Depresyonun nörotrofik varsayımı, başta BDNF olmak üzere farklı nörotrofik faktörlerin düzeylerindeki azalma ve hipokampal atrofi ile açıklanmaya çalışılmaktadır [55].

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF, nöron büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu bir dimerik protein türüdür. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir [56]. Hücrel uyarılabilirliği ve sinaptik iletimi etkileyerek, öğrenme ile ilişkili mekanizma olan uzun süreli potensiyasyon (LTP) gibi sinaptik değişiklikler ve davranışsal adaptasyon sağlar. Periferde, BDNF'nin büyük kısmı trombositlerde depolanır. Trombositler BDNF üretmezler ancak merkezi sinir sisteminden kan-beyin bariyeri yoluyla gelen bu büyüme faktörünü belirli uyarımlarla dolaşıma bırakırlar [57]. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada fare korteksinden elde edilen nöron kültürüne BDNF eklendiğinde dendrit ve sinapslarda gelişme gözlenmiştir [58]. BDNF ayrıca nöradrenerjik ve serotonerjik nöronlar için trofik destek sağlar. BDNF proteini ayrıca sinaptik boşlukta protein sentezini modüle eder ve nörotransmitter salınımını düzenler [59]. BDNF, merkezi sinir sisteminde hipokampus ve serebral kortekste yoğun olarak üretilir. MSS'deki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğuna inanılmaktadır [60]. BDNF seviyeleri tam kan, plazma, serum veya kan hücrelerinde ölçülebilir. Plazma ve serum BDNF seviyeleri birbirinden en az 100 kat farklılık göstermektedir [61]. Plazma BDNF seviyelerinin, nörotrofinin sinir sistemine hızlı salınımı ile ilişkili olduğu düşünülürken, serum seviyelerinin ise aktivasyon üzerine serbest bırakılabilen trombosit havuzunu yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle, plazma seviyeleri kısa vadeli bir BDNF seviyesini yansıtırken, serum seviyeleri nispeten uzun süreli bir BDNF'yi yansıtır [62].

BDNF, fizyolojik etkilerini üç ana yolla gösterir: MAP kinaz yolu, PI3 kinaz yolu ve PLC γ 1 yolu. Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve depresyon, Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB), otizm gibi psikiyatrik bozukluklarda BDNF'nin değiştiği gözlenmiştir [63]. "Depresyonun nörotrofin hipotezi", BDNF'nin yetersiz düzeyinin

nöronal atrofi ve artan MDB riski ile ilişkili olduğunu varsayar. MDB'deki bu nörobiyolojik kavramla uyumlu olarak, bir depresif epizod sırasında merkezi ve periferik dokularda BDNF düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir [55, 64]. Depresif hastalardan alınan ölüm sonrası örneklerin analizleri, hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala gibi kritik bölgelerde BDNF mRNA ve protein seviyelerinde önemli bir düşüş gösterilmiştir [65, 66].

Antidepresan kullanmayan MDB'li hastaların serum BDNF düzeylerinin antidepresan kullananlara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [67]. Başka bir çalışmada, antidepresan kullanmayan MDB hastalarında serum BDNF düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve serum BDNF düzeylerinin depresyon şiddeti ile negatif ilişkili olduğu ortaya konmuştur [68]. Metaanaliz çalışmaları ayrıca MDB hastalarında kan BDNF düzeylerinin sağlıklı insanlara göre önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir [69, 70].

BDNF sinyalinin bozulmasının depresyonla ilişkilendirilen davranışlara neden olduğu ve bu bağlamda antidepresanların etkisinin azaldığı, strese bağlı davranışların ve bilişsel bozuklukların görülmesi nedeniyle BDNF'nin sinaptik plastisitenin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceği kabul edilmektedir [71].

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), birçok dokuda endotelial hücre proliferasyonunu, göçünü ve vasküler geçirgenliği indüklemeye özelliklerine sahip anjiyojenik bir sitokindir. Stresin hipokampusta VEGF ekspresyonunu azalttığı [72] ve EKT'den sonra VEGF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir [73]. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), MSS'de büyümeyi indükleyici etkileri olan bir polipeptid hormondur. Kronik antidepresan tedavisi hipokampusta IGF-1 proteininin ekspresyonunu artırır ve antidepresanlara hücresel yanıtın en azından kısmen IGF-1 tarafından düzenlendiği söylenebilir [73].

Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2), nöronun hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını destekleyen bir progenitör hücre mitojenidir. Astrositler ve hipokampal piramidal hücreler tarafından ekspresyon edilir. Çalışmalar, strese ve glukokortikoidlere maruz kalmanın FGF-2 ekspresyonunu modüle ettiğini ve depresyonlu hastalarda hipokampal morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığını göstermiştir [74].

2.1.4. Tanı Ölçütleri ve Sınıflama

Depresyonu tanımlamak, klinik semptomları tespit etmeyi ve bir sınıflandırma sistemine göre teşhis koymayı içerir. Depresyon tanısı ile kastedilen depresif sendrom tanısıdır. Depresif sendrom tanısı, klinik semptomlara dayalı, etiyojiden bağımsız tanımlayıcı bir tanıdır. Bu aşamada psikopatolojik örüntü ayrıntılı olarak tanımlanır. Arka plan ve aile öyküsü, özellikle bu semptomların şiddeti ve öyküsü sorgulanır. Klinik tanımda depresyonun belirtilerini ve tanı ölçütlerini bilmek önemlidir.

DSM-5 MAJÖR DEPRESYON İÇİN TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, Aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygu durumu ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygu durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hissediyor ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarına gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (*Not:* Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygu durumu olabilir.)
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5 'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (*Not:* Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarına gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarına gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

D. Majör depresyon döneminin ortaya çıkışı Şizoaffektif bozukluk, şizofreni, Şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

Not: Mani benzeri ya da hipomani benzeri dönemler maddenin yol açtığı dönemlerse ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanabiliyorsa bu dışlama uygulanmaz [75].

2.1.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları incelendiğinde majör depresyonlu hastalarda hipokampus ve amigdala, bazal ganglionlar, orbitofrontal korteks (OFC) ve PFC yapıları, cingular korteks hacimlerinde azalma saptanmış [76], temporal loblar ve insulada hacim kaybı tanımlanmıştır [77]. Tanımlanmış bölgelerdeki yapısal değişikliklerin tedavi ile geri döndürülebileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Tedavi öncesi hipokampal hacmin küçülmesinin depresif dönemin şiddeti, erken başlangıç ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu bulunmuştur [78, 79]. Benzer şekilde, depresyon tedavisi ile oksipital lob, anterior singulat korteks (ACC), posterior singulat korteks (PCC) ve medial PFC hacimleri artmış ve başlangıçta bu yapıların boyutları daha büyük olan hastaların fluoksetin tedavisine daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur [80].

Difüzyon tensör görüntüleme ile anatomik bağlantıları inceleyen çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizinde; korona radiata, korpus kallozum, iç kapsül, dış kapsül, üst ve alt fronto-okspital fasikül, forniks/stria terminalis gibi beyaz cevher yapılarında yapılan ölçümlerin azaldığı saptanmıştır [81].

2.1.6 Genetik Etkenler

Depresyon, bireysel çevresel faktörlerin yanı sıra birçok küçük genetik etki ve gen ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Muhtemelen genler, depresyonun oluşmasında etkili olan çevresel faktörlere karşı duyarlılığa katkıda bulunmaktadır [82, 83]

Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları depresyonda kalıtımın önemli olduğunu göstermektedir [30]. Depresyonlu hastaların birinci derece akrabalarında bulunma riski genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre depresyon için kalıtım oranı %31-42 arasındadır [84].

Depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen genlerle; glukokortikoid reseptör geni, MAO-A (monaminoksidaz A) geni, glutamerjik genler, BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) geni, SERT (serotonin taşıyıcı geni) üzerinde yapılan çalışmalarda gen polimorfizmleri gösterilmiştir. SERT geninin iki uzun ve kısa aleli vardır. Kısa alellere sahip olanlar, uzun alellere sahip olanlara göre daha düşük gen ekspresyonuna ve serotonin taşınımına sahiptir. Gen-çevre ilişkisi çalışmalarında bazı genlerdeki poliformizmlerin olumsuz erken yaşam deneyimleri olan kişilerde depresyon riskini artırdığı, bazı poliformizmlerin depresyona karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [84].

2.1.7. Klinik Seyir

Şiddetli depresyonda belirtiler daha ağır, intihar düşünceleri ve girişimleri olduğu için psikiyatriye başvuru daha fazladır. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'i ilk 6 ay içinde, yaklaşık %30-50'si ilk 2 yıl içinde, yaklaşık %50-75'inde ilk 5 yıl içinde yineleme görülmektedir [72].

İlk depresif atakta tedavi sonrası yineleme oranı %50-60, ikinci depresif atakta %70, üçüncü depresif atakta %90 olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda atak sayısı arttıkça bir sonraki yineleme riski artmaktadır. Koruyucu psikofarmakolojik tedaviyi sürdüren ve bir ya da iki depresif atağı olan hastalarda yineleme oranı daha düşüktür. Tedavi edilmemiş bir depresif atak yaklaşık 6-13 ay sürmektedir. Tedavi edilen atakların büyük kısmı ise 3 ay kadar sürmekte ve bu süreden önce

tedavinin kesilmesi genelde belirtilerin geriye dönmesiyle sonuçlanmaktadır [85]. İleri yaşlardaki depresyonlar, psikotik özelliklerin olması, eştanının varlığında yinleme riski daha fazladır. Sık yineleyen depresif atakların kronikleşme olasılığı artmaktadır. İki depresif atak sonrası kronikleşme riskinin %20 olduğu bildirilmiştir [86]. Özellikle major depresyonda intihar düşüncelerinin ve girişimleri sıktır ve tedavi görmemiş vakalarda ölümle ya da sakatlanmayla sonuçlanan intihar oranlarının %15 civarında olduğu bildirilmektedir [72]. Psikotik belirtiler taşıyanlarda bu risk 5 kat fazladır. Major depresyonun klinik seyrinde iyi ve kötü prognostik faktörler tanımlanmıştır [72].

Bunlar;

İyi prognostik faktörler; hafif ataklar ve depresif dönemlerin kısa sürmesi, depresif dönemlerin seyrek, iyilik dönemlerinin uzun sürmesi, tedaviye erken başlama, hastalık öncesi dönemde kişinin iş, ilgi ve uğraşlarının fazla oluşu, hastalık öncesi dönemde sağlam sosyal desteğin ve iyi sosyal işlevselliğin varlığı.

Kötü prognostik faktörler

İleri yaş, eşlik eden distimik bozulduğun varlığı, kişilik bozukluğunun olması, alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı, eştanıların bulunması, ağır ve süregelen olumsuz çevre koşulları, atak sayısının fazla ve süresinin uzun olması.

Depresyonun klinik seyrini araştıran erken dönem ampirik çalışmalar, sonuçlarda gözlemlenen değişkenlerin kilit noktaları hakkında fikir birliği olmaması nedeniyle engel teşkil etmekteydi. Bu durum bir adlandırma ve tanımlama ile çözüldü. Bu adlandırmalarda referans nokta olarak kullanılacak terimler özetle aşağıda belirtilmiştir [87].

Epizod (Atak) : Belirli bir süre boyunca belirli sayıda semptomun olması olarak tanımlanır, tamamen semptomatiktir.

Remisyon (Yatışma): Bireyin artık tamamen semptomatik olmadığı, ancak minimal semptomlardan fazlasını gösterdiği kısmi remisyon. Tam remisyon, bireyin asemptomatik olduğu, minimal semptomlardan fazla olmadığı kısa bir dönemdir (2-8 hafta).

Yanıt: Bir tedavi müdahalesine bağlı olarak kısmi veya tam bir remisyon

İyileşme: Tam bir remisyon olarak tanımlanır, belirli bir süre boyunca semptomsuz (> 8 hafta) olunması ve bir epizoddan kurtulmayı belirtir

Relaps (Depreşme) : Olumlu bir yanıtın ardından semptomların erken geri dönmesi, remisyon döneminde ortaya çıkan tam sendrom kriterlerini karşılaması

Rekürrens (Yineleme) : Yalnızca iyileşme sırasında meydana gelebilecek yeni bir epizod anlamına gelir.

Dünya çapında artan depresyon yaygınlığı, özellikle ilişkili ekonomik, toplumsal, kişisel ve kişilerarası maliyetler göz önüne alındığında endişe vericidir. Depresyonun küresel maliyeti, onu doğru bir şekilde anlamamanın ve acı çekenleri başarılı bir şekilde tedavi etmenin maliyetinden çok daha ağır basar. Depresyon yüksek yaşam boyu yaygınlık oranları, erken başlangıç yaşı, yüksek kroniklik gösterdiğinden, DSÖ depresyonu yetiyitimi ile ilişkili hastalıklardan birisi olarak sıralamıştır [88]. Depresyon anlayışımız son yıllarda gelişti. Yaygınlık ve nüks üzerine yapılan araştırma, bu bozukluğun karmaşıklığını göstermektedir. Genellikle depresyon yaşayan bireylerin çoğunluğunun 1 yıl içinde iyileşeceği görülmektedir. Bununla birlikte, bir kısım iyileşme yaşamayabilir ve 5 yıl veya daha uzun bir süre sonra bile hiçbir remisyon belirtisi göstermeyebilir. Son olarak, iyileşme kalıcı değildir ve gelecekteki depresyon atakları birey için süregelen kroniklik tehdidini taşır [89]. Nüks ve nüksün yordayıcıları büyük ölçüde benzerdir; diğerlerinin yanı sıra, depresif dönem geçmişi, kalıntı semptomlar ve elde edilen remisyon ve iyileşme kalitesi gibi riski artıracak güvenlik açıklarını vurgularlar. Bir remisyon döneminde nüks potansiyelini arttırmada ve ayrıca bir iyileşme döneminde nüksetmede etkilidirler. Remisyon, iyileşme, nüks ve nüks oranlarını etkileyen diğer bir anahtar değişken, tıbbi veya psikiyatrik komorbid hastalıkların varlığıdır. Birkaç çalışmadan elde edilen araştırma, komorbiditenin zararlı etkilerinin önemli olduğu iddiasını desteklemektedir.

2.1.8. Major Depresif Bozuklukta Nörobilişsel Bozulma

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerde değerlendirilen, özellikle yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek gibi bazı bilişsel eksikliklerle ilişkili mekanizmaların henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen, klinik olarak remisyon giren MDB hastalarında devam ettiğini ve bir şekilde ilerlediğini göstermektedir.

DSÖ'ye göre, depresyon dünya çapında 300 milyondan fazla insanı etkileyen, engelliliğin önde gelen nedenidir.[90] Depresyonu olan birçok kişi için yaşadıkları süreç, bu bozukluğun bilişsel belirtileriyle ilişkilidir. Bir duygudurum bozukluğu olarak kabul edilmesine rağmen, MDB semptomları geniş duygusal, fiziksel ve bilişsel semptom kümelerine ayrılır.[75] Bilişsel işlevsellik, birden fazla alana bölünebilen karmaşık bir süreçtir ve MDB ile en alakalı alanlar dikkat, bellek, öğrenme, yürütücü işlevler ve psikomotor işlemdir [91, 92].

Major Depresif epizodların, özellikle şiddetli ve çoklu ataklarda, kümülatif bir nörotoksik etkiye neden olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu, altta yatan beyin yapısındaki kalıcı değişikliklerden ve bilişsel bozukluğa neden olan aktivasyondan sorumlu olabilir. Antidepresan tedavi ve psikoterapiler (bilişsel iyileştirme veya psikoterapi gibi), bulgular az ve tutarsız olsa da, MDA sonrası bilişsel eksiklikleri iyileştirirken arttırıcı ve/veya koruyucu bir role sahip olabilir. Bu gözlemler, MDB varlığının (bipolar bozukluk için düşünüldüğü gibi) bir “ateşleme” etkisi olup olmadığı (beynin hassaslaşmasına neden olan bir durum gibi) sorusunu gündeme getirmektedir. Beyindeki bu tip hastalık ilerlemesi, nöroplastisite ile ilişkilendirilebilir [93, 94]

2.1.9. Tedavi

Depresyon tedavisi, akut dönem, sürdürüm ve idame tedavisi şeklinde üç aşamaya ayrılmaktadır [95]. Akut dönem, tedavinin başlangıcından düzelmeye kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Genelde 6 ila 12 hafta sürer. İlaçla tedavinin yanı sıra depresyona yönelik psikoterapi seçenekleri ve diğer somatik tedavi yöntemleri kullanılabilir. Bu dönemde, esas hedef hastanın belirtilerinin tam olarak yatışması ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyine dönmesidir.

Depresyon tedavi algoritmasında birinci basamak tedavi seçeneği olarak serotonin veya serotonin/nöradrenalin üzerinden etki gösteren etken maddeler önerilmektedir [96]. Klinisyenin tedavi yönetiminde, ilaç seçerken bazı noktalara dikkat etmesi gerekmektedir. Bu bağlamda; günlük aktivitesini devam ettirmek isteyen veya zorunda olan hafif orta şiddetteki depresyonda ilk tedavi seçeneğinin sedasyon veya uyku yapmayan bir ilaç olması önemlidir. Buna karşın yoğun anksiyetesi olan ve ajitasyonla giden depresyonda sedatif ve anksiyolitik etkisi olan ilaçlar öncelikle düşünülmelidir. Ayrıca uyku bozukluğu, iştah sorunları veya cinsel işlev bozukluğu olan hastalarda uygun antidepresanların seçilmesine tedavi uyumu için dikkat edilmelidir. Tedaviye yanıt; depresyon belirtilerinin tedavi öncesinde belirlenen şiddetinden %50 ve daha fazla azalması veya depresyon belirti şiddetini değerlendiren ölçeklerden elde edilen toplam puanın başlangıca

göre %50 ve üzerinde azalması olarak kabul edilmektedir [97]. Akut tedavide "tam düzelme"de depresyon belirti şiddetini değerlendiren ölçeklerden alınan puanla değerlendirilmektedir. Örneğin, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde yaygın kabul gören kesme puanı 7 puan ve altı olarak bildirilmektedir [98]. Sürdürüm tedavisi, akut dönem tedavisini takiben düzelme ile birlikte başlar ve akut dönemde yanıt alınan dozda tedavinin 4-9 ay süre ile devam edilmesini gerektirir. Böylece depresme riski en aza indirilebilir [99]. Sürdürüm tedavisinde amaç, depresme olmaksızın iyileşmenin sağlanmasıdır. Bu dönemde yorgunluk, anksiyete, uyku bozuklukları gibi kalıntı belirtiler görülebilmektedir [100]. Birçok çalışmada en az bir kalıntı belirti varlığının sıklığı %71,1-90 oranında bildirilmiştir [100]. Bu belirtilerin depresme riskini artırdığı ve yetiyitimine sebep olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla kalıntı belirtilerin tespiti ve tedavisi uzun dönemde depresme riskini azaltacağı için önemlidir [100]. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) sürdürüm tedavisi için gerekli süreyi 4-9 ay olarak belirlemiştir [101].

İdame tedavi, sürdürüm tedavisi ile iyileşme sağlandıktan sonra başlanan koruyucu tedavidir. Genelde, üç veya daha fazla sayıda depresyon dönemi geçiren veya kronik major depresyonu olan hastalarda yinelemeyi önlemek için planlanır. Ailesinde psikiyatrik hastalık (özellikle duygudurum bozukluğu) öyküsü olan, kalıntı belirtileri devam eden, psikososyal stresörleri olan ve depresyon başlangıç yaşının erken olduğu riskli hasta gruplarında tercih edilebilir. Depresyon tedavisinde, akut dönem tedavisi önemli olduğu kadar depresme ve yinelemenin önlenmesine yönelik sürdürüm ve idame tedavilerinin de önemli olduğu unutulmamalıdır.

Güncel tedavi yaklaşımları temelde farmakoterapi, psikoterapi ve somatik sağaltım yöntemleri olarak üç kısma ayrılabilir.

Farmakoterapi; serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SSNRI), nöradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI), trisiklik antidepressanlar, MAO enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. APA, Kanada Duygudurum ve Kaygı Tedavisi Ağı (CANMAT), Dünya Biyolojik Psikiyatri Birlikleri Fedarasyonu (WFPS) gibi kuruluşların oluşturdukları rehberler antidepressan tedavinin verilme sürecinde yol gösterici olarak kullanılabilir.[72].

Psikoterapi olarak depresyon sağaltımında daha çok bilişsel davranışçı terapi (BDT), kişilerarası terapi ve psikanalitik psikoterapi kullanılmaktadır. BDT'de MDB'de mevcut olduğu ileri sürülen

bilişsel çarpıtmalara odaklanılır. Burada amaç olumsuz bilişleri ve hastanın bunları tanımlamasına yardım ederek daha esnek, alternatif düşünceler yerleştirerek depresif atakları hafifletmek ve tekrarlamayı önlemektir. Kişilerarası psikoterapide temel varsayım güncel kişilerarası problemlerin kökünün erken işlevsiz ilişkilere dayanması ve bu problemlerin mevcut depresif belirtileri tetikleyici ve sürdürücü etkisi olduğu görüşüne dayanır. Psikanalitik psikoterapide amaç sadece depresif belirtileri hafifletmek değil aynı zamanda kişilik özelliklerinin de farkına varılmasını sağlamak ve mümkün olduğunca uyum bozucu durumun değiştirilmesidir [72].

Somatik sağaltım yöntemleri arasında EKT, rTMS, derin beyin uyarımı (DBU), vagal sinir uyarımı, transkraniyal doğru akım uygulaması (tDCS) sayılabilir. EKT daha hızlı tedavi edilmesi gereken özellikle psikotik özellikli ya da intihar riski olan hastalarda tercih sebebi olabilirken rTMS kullanımı zamanla yaygınlaşan invazif olmayan etkin bir somatik tedavi yöntemidir. FDA en az bir ilaç tedavisine yanıt alınamamış MDB tanılı hastalarda rTMS tedavisini 2008 yılında onaylanmıştır [102].

2.2. Major Depresif Bozukluk ve Nöroaktif Steroidler

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Nörosteroidler (NS), beyinde *de novo* sentezlenen kolesterol metabolitleridir. Üretim için gerekli tüm öncüler ve enzimler beyinde bulunur ve nöronal uyarılabilirlik üzerinde hemen etkileri vardır [103]. Nöroaktif steroidler (NAS), NS'leri ve ayrıca adrenal bezlerde ve gonadlarda sentezlenen steroidleri kapsar [104]. İki terim literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Nöroaktif Steroidler serotonin ve glutamat gibi diğer sistemlerle etkileşime girse de, asıl hedefleri inhibitör γ -aminobütirik asit (GABA) sistemidir [105]. GABA, beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir ve presinaptik ve postsinaptik nöronların plazma zarında bulunan GABA reseptörlerinin bağlanması yoluyla nöronal uyarılabilirliği azaltarak çalışır. Nöroaktif Steroidleri bağlayan GABA-A reseptörleri, yetişkin beyninde negatif yüklü klorür iyonlarının akışı yoluyla nöronları hiperpolarize eden ligand kapılı iyon kanallarıdır [103].

1913 yılında Harvey Williams Cushing (1869-1939), duygular ve endokrin salgılar arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve her endokrin bozukluğun kendine özgü bir psikopatoloji oluşturduğu varsayımını ortaya koymuştur. O dönemde bu hipotezdeki net olmayan durum olarak, zihinsel patolojilerin endokrin salgıları değiştirip değiştirmediğini veya endokrin salgılardaki

değişikliklerin ruhsal bozukluklara neden olup olmadığını tanımlayamamaları olarak belirtilmiştir [106]. Cushing, 1932'de adrenal hiperaktivitesi olan hastalarda uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü ve depresyon dönemlerinin ardından uygunsuz sinirlilik olduğunu gözlemlemiştir [107]. Bu gözlemlerini takiben depresif belirtilerin sıklıkla görüldüğü Cushing bozukluklarını tanımlamıştır [108-110].

"Nörosteroid" terimi ilk kez Etienne-Emile Baulieu (1926-...) ve ark. tarafından kullanılmış olup, 1981'de yetişkin sıçanların beyinlerinde bir steroid olan DHEA-S'nin konsantrasyonunun, periferik konsantrasyonlarından 20 kat daha yüksek olduğunun gösterilmesi ile beyinde kendiliğinden sentezlenebilen (*de novo*) steroidlerin olduğu gösterilmiştir [111, 112]. Baulieu, merkezi sinir sisteminde kolesterolden *de novo* sentezlenen steroidleri ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve beyinde etki gösteren periferik steroid öncüllerini "nörosteroidler" olarak adlandırmıştır [111].

Steroid hormonların hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla etki gösterdiği bilinmektedir [113]. Genomik etkilerin ortaya çıkması için protein sentezi gereklidir ve bu nedenle steroidlerin etkilerinin ortaya çıkması için dakikalar hatta saatler gerekebilir [114]. Bazı steroidlerin ise hücre yüzeyindeki bu reseptörlerin belirli reseptör ve alt birimleri ile etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdiği ve bu etkilerin saniyeler hatta milisaniyeler gibi kısa süreler gerektirdiği bulunmuştur. Bu özelliklere sahip steroidler "nöroaktif steroidler" olarak adlandırılmaktadır.

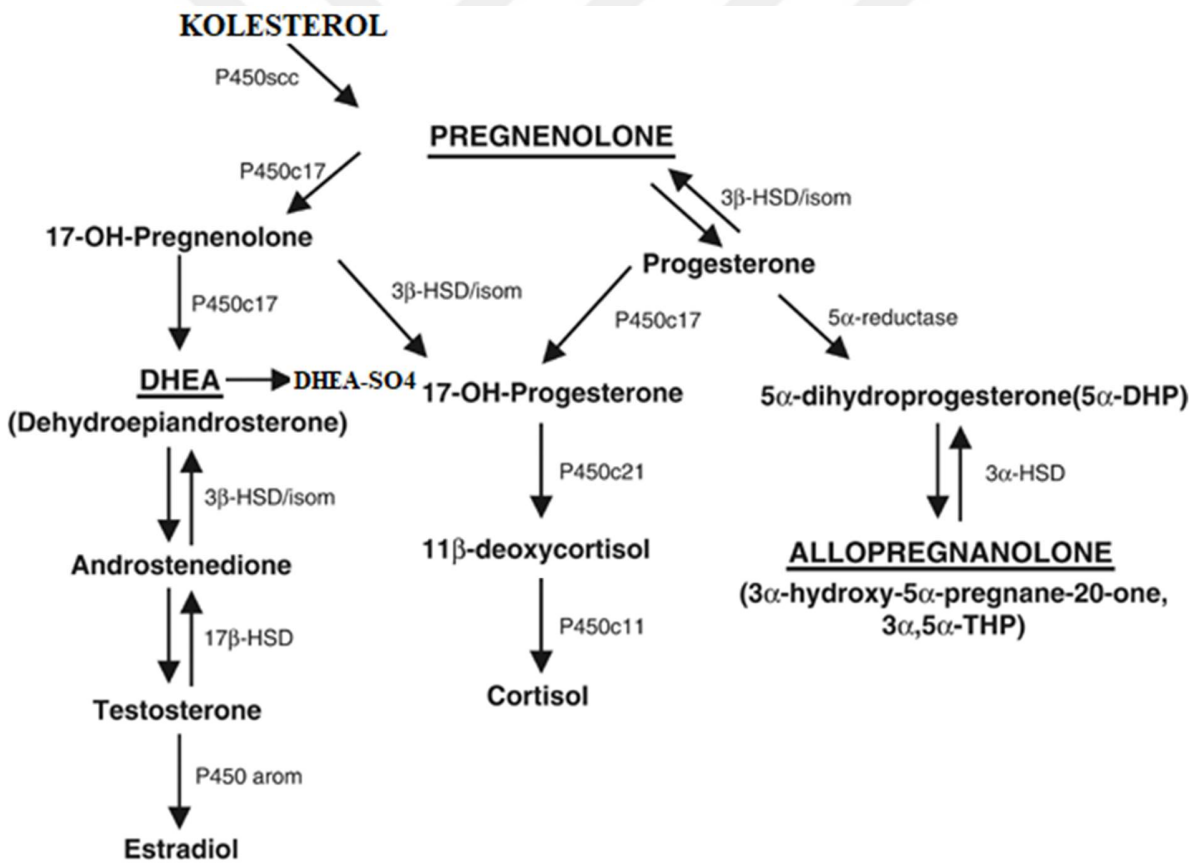
2.2.2. Nöroaktif Steroidlerin Sentezi

Steroidlerin biyosentezi, kolesterolden bir dizi enzimatik reaksiyon yoluyla glukokortikoidlere, mineralokortikoidlere ve seks hormonlarına dönüştürülmesiyle meydana gelir. Bu olay merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronların, oligodentositlerin, Schwann hücrelerinin ve tip 1 astrositlerin mitokondrilerinde meydana gelir [115]. Nörosteroid sentezinin başlangıcında kolesterol, dış mitokondriyal membrandaki periferik tip benzodiazepin reseptörleri aracılığıyla mitokondriye geçer. Sentezin ilk basamağı, kolesterolün sitokrom P450SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüştürülmesidir ve bu basamak, nörosteroid sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır [116]. P450SCC enzimi sırayla 3 ana reaksiyon yoluyla pregnenolona dönüşür: 20a hidroksilasyon, 22-hidroksilasyon ve kolesterole bağlı c20-c22 karbonlarının bölünmesi. Pregnenolon, 3β

hidroksisteroid dehidrojenaz (3β HSD) enzimi tarafından progesterona dönüştürülür. Progesteron ayrıca çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda glukokortikoidlere, mineralokortikoidlere ve nöroaktif steroidlere metabolize olur. Pregnenolon ise P450c17 yoluyla dehidroepiandrosterona (DHEA) metabolize edilir. Diğer nöroaktif steroidlerin sentezi için iki önemli enzim olan 5α redüktaz ve 3β HSD gereklidir [7, 117].

Beyinde kolesterolden spontan olarak sentezlenen nöroaktif steroidlere ek olarak, dolaşımdaki periferik steroidler lipofilik yapıları nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve merkezi sinir sisteminde nöroaktif steroidler olarak işlev görebilirler [118].

Şekil 1. Nöroaktif Sterodlerin Sentezi



2.2.3. Nöroaktif Steroidlerin Farmakolojik Etkileri

Nöroaktif steroidler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hızlı (genomik olmayan) etkilere neden olur. Ayrıca allopregnanolon, 3 α , 5 α TH DOC ve seks hormonları da genomik etki gösterebilir. Genomik olmayan etkiler GABA-A, N-metil D-aspartat (NMDA), nikotinic ve muskarinic asetilkolin, serotonin, kainat, glisin ve sigma reseptörleri üzerindeki modülatör etkiler olarak sıralanabilir. Ayrıca nöron büyümesini ve sinaps oluşumunu artıran nöroprotektif etkileri vardır [119].

2.2.4. GABA-A Reseptörleri

Nöroaktif steroidler birçok farklı reseptöre bağlanabilmelerine rağmen, GABA-A reseptörleri ile etkileşimleri çok daha önemlidir. Benzodiazepinlerin yanı sıra barbitüratlar, nöroaktif steroidler, alkol gibi farklı sınıflardan birçok ilaç, madde ve hormon, çeşitli alt birimlerden ve ligand kapılı iyon kanallarından oluşan GABA-A reseptörleri aracılığıyla etki gösterir [120]. GABA ve benzodiazepinler için GABA-A reseptörlerinde özgül ve doyurulabilir bir bileşke net olarak tanımlanabilirken, nöroaktif steroidlerin GABA-A reseptörlerinin beta1 (β 1) ve α 2 alt birimlerine etki ettiği öne sürülmüştür [121]. Allopregnanolon, pregnanolon ve 3 α , 5 α TH DOC açılma frekansını artırarak ve açılma süresini uzatarak GABA tarafından indüklenen klor akımını artırır. Bu olay sonuçta inhibitör postsinaptik potansiyelde bir artışa yol açar. Bununla birlikte, bu nörosteroidlerin, barbitüratlara benzer, ancak benzodiazepinlerden farklı olarak, yüksek mikromolar konsantrasyonlarda içsel agonist aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen nöroaktif steroidler genellikle GABA-A reseptör kompleksinin pozitif allosterik modülatörleri olarak gösterilir. Allopregnanolon ve 3 α , 5 α TH DOC, GABA-A reseptörlerinin en etkili endojen pozitif allosterik modülatörleridir [120, 122]. N Nöroaktif steroidlerin A halkasında 3 α hidroksi grubunun varlığı, GABA-A reseptörlerinde pozitif allosterik aktivite için mutlak bir gerekliliktir [120]. 3 β , 5 α tetrahidroprogesteron GABA-A reseptörleri üzerinde fonksiyonel bir antagonist olarak görev yaparken, 5 α dihidroprogesteron gibi 5 α pregnan steroidler inaktiftir [123]. Ayrıca pregnenolon sülfat, DHEA ve DHEA-S, GABA reseptörleri üzerinde antagonist özellikler gösterir [120].

Allopregnanolon ve 3 α , 5 α TH DOC'nin non-genomik etkileri benzodiazepinlere benzer ve bu nöroaktif steroidlerin ayrıca sedatif, hipnotik, anesteziik [124], anksiyolitik [125] ve antikonvülsan [126] etkileri vardır. Allopregnanolonun anksiyolitik etkisine amigdala aracılık eder [127]. Belki de bu etki, GABA-A reseptörlerinin pozitif modülasyonu yoluyla beynin bu bölgesinde nöropeptid Y'nin artan gen ekspresyonundan kaynaklanıyor olabilir [128]. Allopregnanolon ve 3 α , 5 α TH DOC kas gevşemesine, anterograd amneziye ve benzodiazepinlerin diğer etkilerine neden olup olmadığı konusunda yeterli veri yoktur.

2.2.5. 5HT-3 Reseptörleri

GABA-A reseptörü gibi 5HT-3 reseptörleri de ligand kapılı iyon kanalları ailesindedir [129]. Ancak α , β ve gama (γ) alt birimlerinden oluşan GABA-A reseptörlerinden farklı olarak 5HT-3 reseptörleri homomer olarak işlevseldir [130]. Bu nedenle, nöroaktif steroidlerin ligand kapılı iyon kanalları ile etkileşimini anlamak için 5HT-3 reseptörleri kullanılabilir. Gonadal steroidler 17- β estradiol ve progesteronun 5HT-3 reseptörlerinde fonksiyonel antagonistler olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu fonksiyonel antagonizma hamilelik sırasında bulantı ve doğum sonrası psikoz gelişiminde rol oynayabilir. Bu antagonistik özellikler 17- α estradiol, mestranol, testosteron, allopregnanolon için gösterilebilirken; pregnenolon sülfat ve kolesterol için gösterilmemiştir. Bu olay 5HT-3 reseptörlerinde meydana gelir. Bu durum etkileşimde moleküler yapının önemli olduğunu göstermektedir. 5HT-3 reseptörlerinin nörosteroidler ile etkileşiminin serotonin bağlanma yerleri üzerinden olmadığı bildirilmiştir [131].

2.2.6. Diğer Reseptörler

Glutamat reseptörleri ailesine ait NMDA reseptörleri, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri ve kainat reseptörleri de steroid modülasyonu için hedef reseptörler olarak gösterilmiştir [113, 132]. Pregnanolon sülfat, NMDA reseptörleri üzerinde negatif, DHEA ve pregnenolon sülfat pozitif allosterik etki gösterir [118]. Nikotinik asetilkolin ve glisin reseptörlerinin de nörosteroidlere duyarlı olduğu gösterilmiştir [113]. Ayrıca G proteinleri ile birlikte çalışan oksitosin reseptörlerinin steroidleri ligand olarak kullanabildikleri bildirilmiştir [133].

2.2.7. Nöroaktif Steroidlerin Klinik Etkileri

Birçok nöropsikiyatrik hastalıkta nöroaktif steroid düzeylerinde değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [10].

Depresyonlu hastaların serum ve beyin omurilik sıvısındaki allopregnanolon ve pregnanolon düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu fluoksetin, fluvoksamin [8, 9] ve SSGİ olmayan diğer antidepresanlar [43] ile tedavi edildikten sonra bu düzeylerin normale döndüğü gösterilmiştir [8]. Depresif fare modellerinde, allopregnanolon uygulamasının bir antidepresan etki ürettiği gösterilmiştir [44]. Allopregnenolon, GABA-A reseptörlerinin güçlü bir pozitif düzenleyicisidir ve antidepresan etkisini bu şekilde nöradrenalin salgısını artırarak gösterdiği düşünülmektedir [109]. Nöradrenerjik sinir uçlarında yer alan GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda norepinefrin salınımı artar ve antidepresan etkiye yol açar [134, 135]. Depresyonda DHEA-S düzeylerini ölçen çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koysa da çalışmaların çoğu DHEA-S düzeylerinin arttığını öne sürmektedir [136, 137]. Distimik hastalarla yapılan bir çalışmada serum DHEA S konsantrasyonları düşük bulunmuştur [138]. Depresyon tedavisi için DHEA verilen hastalarda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanlarında anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir [139]. DHEA'nın bahsedilen antidepresan etkileri, bir sigma 1 reseptör agonisti olan DHEA-S ile nöradrenalin ve serotonin arasındaki etkileşime bağlanmıştır [140]. Estradiolün ruh hali üzerindeki etkisini serotonerjik sistem aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir. Estradiol, beynin östrojen reseptörleri içeren bölgelerindeki serotonin reseptörlerinin yoğunluğunu azaltır ve MAO enziminin parçalanma hızını artırarak beyindeki serotonin konsantrasyonunun artmasına neden olarak ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır. [11]

Yaygın anksiyete bozukluğunda pregnenolon sülfat seviyeleri azalır [141]. Travma sonrası stres bozukluğunda erkeklerde DHEA ve DHEA-S düzeyleri yükselirken, kadınlarda kontrol grubuna göre değişmediği görülmüştür [142]. Sosyal fobide DHEA seviyeleri değişmezken, pregnenolon sülfat seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır [143]. Panik bozukluğunda genellikle kadınlarda progesteron ve pregnenolon düzeylerinin, erkeklerde ise progesteron ve DHEA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [144, 145].

Şizofreninin negatif belirtilerinin düşük DHEA-S konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada testosteron düzeyleri ile negatif bir ilişkiden söz edilmektedir [146]. DHEA yaşla birlikte azalır ve yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıklarda rol oynayabilir [147]. DHEA-

S'nin hafıza güçlendirici ve anti-amnestik özelliklerinden bahsedilmiştir. Alzheimer Hastalığı ve multiinfarkt demansta DHEA-S konsantrasyonlarının azaldığı [148], bu düşüşün Alzheimer Hastalığı riskini artıran bir faktör olduğu belirtilmektedir [149].

2.3. Major Depresif Bozukluk ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

2.3.1. Genel Bilgiler

Depresyonun etiyojisi açıklanırken değinilmiş olan “Nörotrofin Hipotezi” BDNF'nin yetersizliğinin nöronal atrofi ve artan MDB riski ile ilişkili olduğu varsayımına dayanır. MDB'deki bu nörobiyolojik kavramla uyumlu olarak, bir depresif epizod sırasında merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda BDNF düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir [55, 70]. Depresyondaki hastalardan alınan ölüm sonrası örneklerin analizleri, hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala gibi kritik bölgelerde BDNF mRNA ve protein seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu göstermektedir [65, 66]. Antidepresan kullanmayan MDB'li hastaların serum BDNF düzeylerinin antidepresan kullananlara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [67]. Antidepresan kullanmayan MDB hastalarında serum BDNF düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve serum BDNF düzeylerinin depresyon şiddeti ile negatif yönde ilişkili olduğu ortaya konmuştur [68]. Metaanaliz çalışmaları da MDB hastalarında kan BDNF düzeylerinin sağlıklı insanlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir [69, 70]. BDNF sinyalinin bozulmasının depresyon davranışlarına zemin hazırladığı kabulü ve bu bağlamda antidepresanların etkisinin azalması, strese bağlı davranışların ve bilişsel bozuklukların BDNF'nin sinaptik plastisitenin değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini göstermektedir [71].

2.3.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Nöroaktif Steroidler

Alanyazında nörosteroidler ve nörotrofinler ve özellikle BDNF arasındaki etkileşimler hakkında çok az veri bulunmaktadır. Esasen özellikle östrojenler ve progesteron olmak üzere periferik steroidler ve BDNF arasındaki etkileşimler hakkında çalışmalar vardır [150]. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada 28 günlük ovariektomiden sonra, BDNF mRNA düzeylerinin hipotalamik düzeyde hiçbir veri olmaksızın hemen hemen tüm hipokampus katmanlarında ve kortekste önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir [151]. Ek olarak, hipokampusun CA1, CA3 ve CA4 bölgelerinde

BDNF mRNA seviyelerinin menstrual döngü sırasında önemli ölçüde dalgalandığı bildirilmiştir. En yüksek seviyeler, progesteron seviyelerinin nispeten düşük olduğu sabah, en düşük seviyeler ise progesteron seviyelerinin en yüksek olduğu öğleden sonra tespit edilir [152]. Yumurtalıkları alınmış dişi sıçanların östrojen tedavisinin ayrıca öğrenme ve hafıza süreçlerini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Bu da östrojenlerin hipokampusla bağlantılı bilişsel işlevler üzerindeki koruyucu etkilerine BDNF aracılık edebileceğini düşündürür, çünkü BDNF öğrenme ve bellek süreçlerinde hipokampus düzeyinde yüksek oranda rol alır [153, 154]. Bu hipotez, östradiolün hipokampus ve amigdalada BDNF mRNA ve protein ekspresyonunu arttırdığını gösteren yakın tarihli bir in vivo çalışma tarafından desteklenmektedir [155]. BDNF geninde bir fonksiyonel östrojene duyarlı element (ERE) tanımlandığından, östrojenlerin BDNF üzerindeki bu farklı etkilerine genomik etkiler aracılık edebilir [156].

2.3.3. BDNF ve Nörobilişsel İşlevler

Trofik etkilere ek olarak, nörotrofinler sinaptik fonksiyon ve plastisitenin modülasyonunda rol oynar [157, 158]. Morfolojik çalışmalar, BDNF'nin serebral korteksteki dendritlerin büyümesini ve karmaşıklığını modüle ettiğini göstermektedir [159]. Sinaptik fonksiyonla ilgili olarak, BDNF ve NT-4/5, tirozin kinaz Trk reseptörlerini aktive ederek nöronları glutamat kadar hızlı depolarize eder [160]. BDNF, glutamaterjik sinaptik iletimi keskin bir şekilde artırır [161-165], hipokampustaki NMDA reseptörlerinin alt birimlerinin fosforilasyonunu artırır [166] ve asetilkolin salınımını kolaylaştırır [167]. Aktiviteye bağlı sinaptik plastisite açısından, BDNF hipokampusta uzun süreli güçlenmeyi (LTP) artırır [168]. LTP'yi indükleyen yüksek frekanslı stimülasyon, hipokampal kesitlerde BDNF mRNA'yı artırır [169]. BDNF mutant farelerde, LTP belirgin şekilde bozulur, ancak değişiklikler ya adenovirüs aracılı yeniden ekspresyon [170] ya da BDNF'nin banyo uygulaması [171] ile geri yüklenir. Toplu olarak, nöronal plastisite, BDNF'nin birincil işlevi olarak kabul edilir.

Hafıza kazanımının hem elektriksel olan kısa vadeli değişiklikleri hem de sinapslardaki uzun vadeli yapısal değişiklikleri içerdiği kabul edilir. Kısa vadeli değişiklikler Long Term Potansiyalizasyon (LTP) ve Long Term Depresyon (LTD)'yi içerebilirken, uzun vadeli morfolojik değişiklikler sinaptogenez ve nöropil büyümesini içerebilir [172, 173]. BDNF, her iki sinaptik değişiklik biçimini önemli ölçüde modüle ettiğinden ve yukarıda açıklandığı gibi, bellek edinimi sırasında ifade yukarı doğru düzenlendiğinden, öğrenme ve bellekte rol oynayabilir [157, 158, 174]. BDNF

veya onun reseptörü TrkB'nin sentezini seçici ve güçlü bir şekilde bloke edebilen ajanların azlığı, BDNF ve TrkB mutant fareler kullanılarak öğrenme ve hafızada BDNF'nin rolüne ilişkin araştırmalara yol açmıştır. Bir çalışma, bellek konsolidasyonu gerçekleşmeden önce hipokampusun dentat girusuna antisens BDNF oligonükleotidinin 5 tekrarlı enjeksiyonunun sıçanlarda bir pasif kaçınma testinde alıkoyma performansını belirgin şekilde bozduğunu bildirilmiştir [175].

BDNF'nin öğrenme ve bellekteki rolü de anti-BDNF antikoları ile araştırılmış ve antikoların intraserebroventriküler infüzyonu, sıçanlarda bir su labirenti testinde uzamsal öğrenmenin bozulmasına neden olmuştur. BDNF'nin normal serebellar fonksiyonlardaki ve göz kırpmaya koşullandırmasındaki rolleri, serebellumdaki hücreler mimaride belirgin bir anormallik olmaksızın serebellar granül hücre BDNF ekspresyonunda seçici bir eksiklik sergileyen spontan bir mutant fare, waggler'da rapor edilmiştir [176]. Waggler fareler, şartlandırma ile ilgili duyuşsal veya performans eksiklikleri olmaksızın ciddi göz kırpmaya şartlandırma bozukluğu sergilerler. Bu sonuçlar, klasik göz kırpmaya koşullandırma için normal BDNF ifadesinin önemli olduğunu göstermektedir [176]. Bu son bulgular ışığında, BDNF/TrkB sisteminin en azından kısmen öğrenme ve hafıza oluşumunda kritik bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. BDNF'nin genetik veya farmakolojik bozulması, yukarıda açıklandığı gibi öğrenme ve hafıza bozukluğuna yol açar. NMDA reseptörleri ile ilgili olarak, korteks ve hipokampus gibi ön beyinde NR2B alt birimini aşırı eksprese eden transgenik fareler, öğrenme ve hafızada üstün yetenek sergiler [177].

İnsanlarda BDNF ile bilişsel süreçler arasında bir ilişki olduğuna dair ilk kanıt, Egan ve meslektaşlarının ufuk açıcı çalışmasından gelmiştir [178]. Kodon 66'da (Val66Met SNP, rs6265) bir amino asit ikamesi (valinden metiyonin) üreten nükleotid 196'daki (G/A) tek bir nükleotid polimorfizminin (SNP), daha zayıf epizodik bellek ve fonksiyonel MR ile ölçülen anormal hipokampal aktivasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, yukarıda açıklanan, BDNF'nin sinaptik plastisite ve hafıza süreçleri için gerekli olduğunu gösteren sayısız hayvan çalışmasıyla uyumludur. Bu nedenle, bellek işlevi için BDNF sinyali gereklidir ve bu sistemdeki değişikliklerin, psikiyatrik bozukluklarda tedavi sırasında kötü iyileşmenin gelişmesi ve sürdürülmesi için bir duyarlılık faktörü olabileceği varsayılmaktadır. Aksine, BDNF-TrkB sisteminin optimal işleyişi, gelişen psikiyatrik bozukluklara karşı önemli bir koruyucu faktör olabilir.

2.3.4. BDNF ve TNF- α / IL-1 β İlişkisi

Nörojenezi düzenleyen ve beyin nöronlarının hayatta kalmasından ve çoğalmasından sorumlu olan BDNF'nin, proinflamatuvar sitokinlerdeki aşırı artışın etkisiyle hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde inhibe edildiği düşünülmektedir [179]. Bazı çalışmalarda IL-1 β reseptörlerinin bloke edilmesinin stresin neden olduğu BDNF düzeylerindeki düşüşü engellediği belirlenmiştir [180]. Ayrıca kemirgenlerde yapılan bir dizi çalışmada, BDNF seviyelerinde ve nörojenezde stres kaynaklı düşüşün kısmen IL-1 gibi immün sitokinlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir [181]. IL-1 β ve TNF- α 'nın, öğrenme ve bellek mekanizmasının altında yattığına inanılan bir nöronal plastisite formu olan uzun süreli güçlenmeyi (LTP) inhibe ettiği gösterilmiştir [182]. Enflamatuvar mekanizmaların BDNF düzeylerinde değişikliğe neden olduğu ve nörojenezin bozulmasının depresif belirtileri tetikleyebildiği düşünülebilir. Bir diğer çalışmada MDB hastalarından alınan kan örneklerinde hasta popülasyonunda BDNF düzeyinin IL-6 düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamış, IL-6'nın yalnızca melankolik örneklemede BDNF'nin güçlü bir pozitif belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür [183].

2.4. Major Depresif Bozukluk ve İmmunolojik Biyo-belirteçler

2.4.1. Genel Bilgiler

Depresif bozuklukların sitokinlerle ilişkisi son yıllarda depresyonun etiyolojisini açıklamaya aday mekanizmalardan biri olarak gündeme gelmektedir. Bu bulgular sadece yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda hastalık süreçleri ve patofizyolojik mekanizmalar hakkında da bilgi verir. Sitokinler, tedaviye yanıt, hastalık şiddeti, intihar riski için geleceğin biyobelirteçleri olabilir ve hatta ilk belirtiler ortaya çıkmadan önce depresif nüksü tespit edebilir. Son olarak, sitokinler bizi depresif bozuklukların yeni bir sınıflandırmasına götürebilir. Örneğin, melankolik ve melankolik olmayan depresyonda bağışıklık hücrelerinin sayısındaki ve sitokin seviyelerindeki değişikliklere dayalı olarak bağışıklık modellerinde farklılıklar olduğunu öne sürmektedir [184].

Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık olarak ikiye ayrılan bağışıklık sistemi, bağışıklık hücreleri, doku hücreleri ve vericiler arasındaki karmaşık bir etkileşimden oluşur. Pro-inflamatuvar sitokinlerin depresif bozuklukta aşırı aktif olduğu görülmektedir [185]. Th1 hücre yanıtlarının karakteristiği, proinflamatuvar sitokinler interferon (IFN)- γ ve interlökin (IL)-2'dir. IL-1 β , IL 6 ve

tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi diğer proinflamatuvar sitokinler, esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından salınır. Sitokinler, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasına yol açan bağışıklık hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Örneğin, IFN- γ , Th1 yanıtını uyarır ve IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin Th2 tarafından salınmasını baskılar. Bağışıklık sisteminin yakın zamanda keşfedilen diğer bileşenleri, düzenleyici T lenfositleri (Treg) ve Th17 hücreleridir. Treg'ler, inflamatuvar ve otoimmün tepkileri bastırır [186]. Th17 hücreleri büyük miktarlarda IL-17'nin yanı sıra IL-6, TNF- α ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β salgırlar ve inflamatuvar süreçleri teşvik ederek otoimmün hastalıkta rol oynarlar [187].

Depresyonun patofizyolojisi için önemli olan, sitokinlerin dopamin, nöradrenalin ve serotonin monoaminlerinin metabolizması üzerindeki etkileri ve bu yolla beyin metabolizmasını farklı şekillerde etkilemesidir [188]. Sitokinler de nörotoksik olabilir ve sinir hücrelerinin kaybına yol açabilir. Bu hipotez, çeşitli deney ve gözlemlerden türetilmiştir ve sadece depresyonda değil, özel birçok diğer psikiyatrik bozuklukta rol oynayabilir. Örneğin, narkoleptik hastaların TNF- α sisteminin aktivasyonu nedeniyle oreksin nöronlarını kaybettiği varsayılır [188]. Depresyon hastalarında prefrontal ve anterior singulat korteks, hipokampus ve amigdala dahil limbik sistem ve bazal ganglionların yoğunluğunda, hacminde ve işlevselliğinde sıklıkla bir düşüş bulunmuştur ve bu durumun anormal sitokin sinyalinin bir sonucu olduğu varsayılabilir [189].

2.4.2. Major Depresif Bozukluk ve TNF- α /Interlökin 1 beta İlişkisi

Etkileşen birkaç farklı sistemdeki değişikliğin depresyona neden olması muhtemeldir. Bu nedenle, depresyonun muhtemel sebeplerini açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan biri, Smith tarafından önerilen ve depresyonun “makrofaj” teorisi olarak adlandırılan ve günümüzde depresyonun “halsizlik veya sitokin” teorisi olarak da adlandırılan inflamatuvar hipotezdir [190]. Bu hipotez, bağışıklık sisteminin uyarıldığı durumlarda psiko-nöroimmünolojik disfonksiyonun önemini vurgulamaktadır. Kesinlikle, MDB hastaları, zayıf hücrel bağışıklığa ve tümör nekroz faktörü TNF- α , interferon IFN- γ ve interlökin IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 [191] gibi yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinlere sahip anormal bir periferik bağışıklık sistemine sahiptir [182].

Esas olarak IL-1 β için olan sitokin reseptörleri, periferik sinir kılıfında bulunur. Bu sinyal yolu, hastalık davranışının gelişiminde önemli görünmektedir, çünkü kemirgenlerde deneysel

vagotomide, normal bağıışıklık savunmasına rağmen, lipopolisakkaritlerin (LPS) intraperitoneal enjeksiyonundan sonra hastalık davranışının ortaya çıkmadığı gösterilmiştir [192]. Bu bağlamda hastalık davranışı, enfeksiyon sırasında ortaya çıkan yorgunluk, iştah ve dürtü kaybı, konsantrasyon bozukluğu ve hiperaljeziyi içeren bir sendromdur. Bu belirtiler depresif bozukluğun belirtilerine benzer. Hastalık davranışının, başta IL-1 β olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından tetiklendiği tahmin edilmektedir [185].

IL-1 β ve TNF- α , artan gen ekspresyonu ile serotonin geri alım taşıyıcılarının up-regülasyonuna neden olabilir [193]. IL-1 β ve IFN- γ , triptofanı kinurenin'e metabolize eden bir enzim olan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimini uyarır. Triptofan aynı zamanda serotonin ve melatonin için bir öncü molekül olduğundan, IDO uyarımı bu vericilerin sentezinin azalmasına ve güçlü nörotoksik metabolitler olan kinürenin ve kinolinik asidin sentezinin artmasına neden olur [194]. IDO'nun büyük bir yüzdesini metabolize eden hepatik izo enzimi olan triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO), glukokortikoidler tarafından uyarılabilir. Akut ve kronik stresli hastalarda yüksek glukokortikoid seviyeleri bulunur [195].

HPA ekseninin artan aktivitesi, depresyonun tetikleyicisi olarak gösterilir. IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokinleri de HPA eksenini uyarır [196]. Özellikle akut stres, HPA eksen aktivitesini artırır. Kronik stres, sürekli yükselen sempatik tona, yani sabit vagal tona neden olur. Bu, serebral IL-1 β üretimini indükleyen elektriksel vagus stimülasyonu ile deneysel olarak simüle edilmiştir [185]. Ayrıca intravenöz veya merkezi olarak enjekte edilen IL-1 P, CRH salgılanmasının artmasına ve dolayısıyla HPA eksenini aktivitesinin artmasına neden olur [196]. Bu nedenle, vücuttaki stres seviyesi bir kısır döngüye eğilimlidir. Bir kemirgen çalışmasında, fluoksetinin antidepresan etkileri ve bir kortikotropin salgılatıcı faktör-1 antagonisti, kronik bir stres modelinde karşılaştırılmış ve aynı rahatlamayı sağladığı görülmüştür [197]. İlginç bir şekilde, Bano ve ark. antidepresan moklobemid, tianeptin, sertralin, sitalopram, fluoksetin ve St. John's wort bitkisinin bir kemirgen modelinde TDO'yu inhibe ettiğini bulmuştur [198]. Özetle, sitokinler HPA eksen hormonlarının üretimini uyarır ve bu da serotonin öncüsü olan triptofanın tükenmesine yol açan TDO'yu uyarır. IDO ve izoenzim TDO'su prolaktin ve glukokortikoidler [199] ve ayrıca sitokinler tarafından uyarılabilir. Doğum sonrası artan prolaktin salınımı bu nedenle depresyona yatkınlığı artırabilir. Bu durum, Parkinson hastalığı olan hastaların yaklaşık %30'unda depresyonun birlikte görülmesini açıklayabilir [200]. Dopamin agonisti bromokriptin, hiperprolaktinemi hastalarda depresyonu

iyileştirdi [201]. Özetle, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin depresyon patofizyolojisinde rol oynadığı görülmektedir. Öngörülen mekanizmalar, monoamin geri alımının aktivasyonunu ve IDO, TDO'nun uyarılmasını ve HPA eksen hormonlarının üretimini içerir.

İnsanlarda yapılan periferik kandaki, beyin omurilik sıvısındaki ve ölüm sonrası beyin dokusunda sitokin konsantrasyonlarının araştırıldığı çalışmalarda bulgular, proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının esas olarak yükseldiği, buna karşın anti-inflamatuvar sitokinlerin azaldığı veya normal olduğu şeklinde görülmektedir [202]. Ayrıca, terapi sırasında sitokin seviyeleri değişimi duygudurum iyileşmesi ile koreleydi, intihara meyilli olan ve olmayan hastalar arasında ve ilk atak geçiren ve tekrarlayan atak geçiren hastalar arasında farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir.

İntihar kurbanlarının beyin dokularının incelenmesi, sırasıyla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarının arttığını [203], kadınlarda IL-4'ün arttığını ve erkeklerde IL-13'ün yükseldiğini gösterilmiştir [204].

2.4.3. Immunolojik Biyo-belirteçler ve Nörobilişsel İşlevler

Alanyazında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın beyin hasarının ilerlemesi sırasında anahtar inflamatuvar araçlar olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Allan ve arkadaşları, IL-1 β ile TNF- α ve IL-6 gibi diğer sitokinler arasındaki sinerjistik bir etkileşimin bu bilişsel işlev bozukluğunu geliştirdiğini göstermişlerdir [205]. Imamura ve arkadaşları çalışmalarında, hipokampusta alan uyarıcı postsinaptik potansiyellerin kaydedilmesinden önce 30 dakika boyunca IL-1R1 antagonisti ile ön inkübasyonun, çekal ligasyon ve perforasyon (CLP)'den sonra uzun süreli hafıza eksikliğini ortadan kaldırdığını göstermiştir [206]. Terrando ve arkadaşları, IL1 sinyalini bloke ederek, lipopolisakkarite (LPS) inflamatuvar kaskadının zayıflatıldığını, böylece mikroglial aktivasyonu azalttığını ve davranışsal anormalliği önlediğini öne sürmüşlerdir [207]. Bunun yanında yaşlılık çağı depresyonu, Alzheimer hastalığı ve şizofrenide de ilerleyen süreçlerde belirli biyobelirteçlerde değişim olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [208, 209]

2.5. Major Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (rTMS) Uygulamaları

2.5.1. Genel Bilgiler

Majör depresyon tedavisinde farmakoterapi, psikoterapi, EKT, rTMS, Vagus Sinir Uyarımı (VNU), Derin Beyin Uyarımı (DBU) gibi beyin uyarımı yöntemleri ve farklı yöntemler kullanılmaktadır. MDB için mevcut birinci basamak tedavi seçeneklerinin, antidepresan ilaçlar ve bilişsel temelli terapiler olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, hastaların bir kısmı bu tedavi seçeneklerine yanıt vermemektedir [210]. Bu, tedavilere yönelik daha kişiselleştirilmiş yaklaşımların yanı sıra invaziv olmayan beyin uyarımı gibi alternatif antidepresan tedavilere yönelik ihtiyacı hissettirmektedir. Tedavi kılavuzları, bozukluğun ciddiyetine ve alt tipine göre farklılık gösteren aşamalı tedavi algoritmaları önermiştir. Örneğin, şiddetli depresyonda ilk basamak tedavi olarak farmakoterapi önerilirken, hafif ve orta dereceli vakalarda psikolojik tedaviler veya farmakoterapi seçenekleri sunulmaktadır. Tedaviye dirençli depresyon (TDD), uygun süre ve dozda en az iki antidepresan tedavi kullanılmasına rağmen yanıt vermeyen olgular kastedilmektedir. EKT ve tekrarlayan transkraniyal uyarım (tTMU) gibi beyin uyarım yöntemleri, çoğunlukla TDB tedavisinde ve bazı özel hasta gruplarının tedavisinde tedavi kılavuzlarında yer bulmuştur. Örneğin, APA, (CANMAT ve Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji (ANZCP) kılavuzları, bir antidepresan tedaviye yanıt vermeyen vakalarda tTMS'yi önerirken, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzu, TDD vakalarında rTMS'yi önerir [211].

MDB tedavisi için artık birkaç noninvaziv beyin stimülasyon tekniği mevcuttur. Elektrokonvülsif terapi (EKT), şiddetli ve ilaca dirençli depresyonu olan hastalar için oldukça etkili bir tedavidir. Depresyon için FDA onaylı başka bir tedavi, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyondur (rTMS). rTMS, beynin belirli bölgelerine (örn. korteks veya her iki korteks üzerinde bilateral olarak) elde tutulan bir cihaz veya kask şeklinde bir indüksiyon bobini ile yüksek frekanslı (5 ila 20 Hz) veya düşük frekanslı stimülasyon (1 ila 5 Hz) yapılması şeklinde uygulanır. Tedavi, anestezi gerektirmeden ayakta tedavi ortamında verilir. rTMS'nin MDB'deki etki mekanizması, hedeflenen beyin bölgesinde aksiyon potansiyellerini indüklemek yoluyla meydana gelir. Tekrarlanan elektrikrommanyetik darbeler, belirli hedef bölgelerdeki sinaptik bağlantılarda değişikliklere neden olur ve aktiviteyi normalleştirmek için hedef beyin bölgelerinin aktivitesini artırır veya azaltır. rTMS için farklı rejimler ve protokoller çalışılmıştır, ancak tipik olarak bir

terapötik tedavi uygulaması, 4 ila 6 haftalık bir süre boyunca 20 ila 30 seans (tipik olarak haftada beş gün) gerektirir.(2) CANMAT yönergeleri, belirli protokolleri (yüksek frekanslı rTMS'den sol DLPFC'ye ve düşük frekanslı rTMS'den sağ DLPFC'ye), bir antidepresana yanıt vermeyen bireyler için birinci basamak seçenekler olarak onaylamıştır.

Randomize kontrollü çalışmalar, rTMS'nin depresyon, obsesif-kompulsif bozukluklar, ağrı sendromları, migren, dirençli epilepsi, tinnitus, Parkinson hastalığı, distoni, titreme ve spastisite dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları etkili bir şekilde tedavi ettiğini göstermiştir. Ayrıca rTMS, MSS travması veya inme gibi çeşitli sinir sistemi bozukluklarının sekelleri olan hastalarda etkili bir nörorehabilitasyon yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca bu çalışmalar, rTMS'nin olumlu etkilerinin tedavi kesildikten sonra 6 ay daha sürebileceğini göstermiştir [212].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2008 yılında en az bir ilaca yanıt vermeyen majör depresif bozukluk vakalarının tedavisi için ilk TMS cihazını, migren tipi baş ağrılarında TMS kullanımını 2013 yılında ve 2018 yılında OKB tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlandırmıştır.

2.5.2. Nöromodulasyon ve Nöroaktif Steroidler

Alanyazında EKT ve rTMS tedavisiyle nöroaktif steroid düzeylerindeki değişimin incelendiği çalışmalar mevcuttur. rTMS tedavisi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsa da yapılan çalışmaların uygulama süresinin kısa olması, antidepresan etkinliğin oluşması için gereken süre olan 4-6 hafta kadar sürmediği görülmektedir [14]. Bunun yanında EKT uygulamasıyla psikotik özellikli depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin EKT ile yükseldiği ve tedavi öncesindeki bazal DHEA-S düzeylerindeki yüksekliğin EKT'ye dirençli olma durumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [15].

Ek olarak, depresif semptomatolojinin iyileşmesi, DHEA/DHEA-S seviyelerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Depresyondan muzdarip hastalarda, antidepresan farmakoterapiden sonra yükselen DHEA-S plazma seviyelerinin azaldığı görülmüştür [213]. Ayrıca, son zamanlarda, ileri yaş depresyonunun remisyonu, remisyona girmeyen hastalarda gözlenmeyen bir etki olan DHEA/DHEA-S seviyelerinde bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir [214]. Bu gözlemlerle uyumlu olarak, yüksek düzeydeki bazal DHEA-S konsantrasyonlarının, depresif psikotik hastalarda EKT'ye yanıtta dirençli olma durumunu öngördüğü gösterilmiştir [15].

2.5.3. Nöromodulasyon ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Bugüne kadar, üç meta-analiz, EKT sonrası depresyon atakları olan hastalarda periferik kandaki BDNF düzeylerini incelemiştir [215-217]. Rocha ve ark. 9 çalışma (n= 207 hasta) dahil olmak üzere, bir EKT kürünü takiben depresyonlu hastalarda plazma veya serumdaki BDNF düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir [217]. Bipolar bozukluğu olan hastaları içeren çalışmalar bu meta-analizin dışında tutulmuştur. Brunoni ve ark. (2014), 11 çalışmayı (n = 221 hasta) içeren metaanalizlerinde EKT'yi takiben BDNF düzeylerinin önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir [215]. Bu meta-analize dahil edilen çalışmaların yarısı, psikotik özelliklerin veya bipolar bozukluğun varlığının sonuçlar üzerinde hiçbir etkisi olmamasına rağmen, psikotik özellikleri olan depresyonlu hastalardan oluşmaktadır. İlginç bir şekilde, Polyakova ve ark. (2015), antidepresan ilaçların BDNF üzerindeki etkilerinin aksine, EKT [216] sonrasında BDNF'nin serum düzeylerinin değişmediğini ancak plazma düzeylerinin değiştiğini belirtmiştir. Bu meta-analizde dört plazma çalışması dahil edilme kriterlerini karşılamış (n=108 hasta) ve BDNF düzeylerinin EKT'yi takiben arttığını saptamıştır [216]. Plazma BDNF'deki artış, EKT tedavisinin sayısı ile pozitif korelasyon göstermiş olup bununla birlikte, BDNF'de bildirilen değişiklikler, yukarıdaki meta-analizlerin hiçbirinde klinik sonuç ile hiçbir ilişki göstermemiştir.

Bununla birlikte, bazı rTMS ve tDCS çalışmalarında, bir antidepresan tedavi denemesi ile BDNF kan düzeylerinde bir artış gösterilmiş olsa da [218, 219], diğer çalışmalarda BDNF düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [220]. Bu çelişkili sonuçlar, tedavi türü ve dirençlilik ve eşzamanlı farmakoterapi kullanımı gibi depresyonun klinik özelliklerine ilişkin çalışmalar arası heterojenlik ile açıklanabilir. Brunoni ve ark.nın çalışmasında, BDNF kan düzeylerinin rTMS veya tDCS tedavisinden sonra değişmediği bulunmuştur. Ek olarak, depresyonun iyileşmesi de dahil olmak üzere belirli hiçbir klinik ve demografik değişkenin BDNF düzeylerindeki değişiklikleri etkilemediği gözlemlenmiştir [215]. Wang ve ark. yüksek frekanslı uyarının serum BDNF düzeylerini ve BDNF'nin TrkB reseptörlerine afinitesini artırdığını, düşük frekanslı TMS'nin ise BDNF düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir [221]. Amyotrofik lateral sklerozlu (ALS) hastalarda motor kortekse düşük kortikal rTMS uygulandıktan sonra serum BDNF düzeylerinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur [222]. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun süreli yüksek frekanslı rTMS sonrası hipokampal BDNF düzeylerinin arttırdığı gösterilmiştir [223]. TMS'nin etkileri, esas olarak, kullanılan stimülasyonun frekans ve

yoğunluğunun spesifik kombinasyonları ile kendini gösterir. TMS'ye yanıt olarak, uyarılmış nöronların etrafındaki iyonik dengedeki bir kayma nedeniyle nöron uyarılabilirliği değişebilir. Bu değişim, değiştirilmiş sinaptik plastisite olarak kendini gösterir. Çoğu araştırmacı, rTMS'nin uzun vadeli terapötik etkilerinin ve manyetik stimülasyonun yukarıdaki etkilerinin iki fenomenle ilişkili olduğuna inanmaktadır: uzun vadeli güçlenme (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) [224].

2.5.4. Nöromodulasyon ve İnflamasyon Biyo-beliteçleri

Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizler depresif hastalarda özellikle C-reaktif protein (CRP) [225], interleukin-6 (IL-6) [226], interlökin-1 (IL-1) [227] ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) [226] olmak üzere proinflamatuvar araçların düzeylerinin arttığını bulmuştur. Proinflamatuvar sitokinler, triptofanın (serotonin sentezinin öncüsü) katabolizmasını artırarak beyinde nörotoksik metabolitlerin birikmesine neden olur [228]. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca HPA eksenini uyararak merkezi sinir sisteminde dolaşan stres hormonlarında uzun süreli artışlara neden olur. Bu yollarla, özellikle limbik sistemin nöronal devrelerinde, nörotransmitter homeostazında ve nöronal büyüme faktörü sentezinde bozukluklar meydana gelir.

Alanyazında tek bir EKT seansından sonra IL-6 ve TNF- α 'nın akut ve geçici indüksiyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [229, 230] , ancak tekrarlanan seanslar sonrası EKT bitiminden bir hafta sonra en belirgin olarak TNF- α seviyesinin kademeli olarak azaldığı görülürken IL 6'da herhangi bir azalma gözlenmemiştir. Freire ve arkadaşlarının EKT ve farmakoterapinin beraber uygulandığı hastalarda yaptıkları çalışmada IL-6 oranının tekrarlayan seanslar sonrası azaldığı görülmüştür. Lazary ve ark. rTMS ile yaptıkları çalışmada IL-6, IL-10 ve TNF- α değerlerinde değişim olduğu fakat bu değişimin nörokognitif fonksiyonlarla bir ilişkisi olmadığı görülmüştür [231].

2.5.4.1. TNF- α ve IL-1 beta ile rTMS İlişkisi

Zhao ve arkadaşlarının dirençli depresyonu olan yaşlı hastalarda yapmış olduğu çalışmada rTMS'nin depresyonlu hastalarda serum BDNF düzeylerini artırdığı ve serum IL-1 β ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü, ancak sağlıklı bireylerde bu faktörlerin hiçbirini etkilemediği gösterilmiştir [12].

3. YÖNTEM VE GEREÇLER:

Çalışmamız 01/04/2021-30/11/2021 tarihleri arasında yapılmış olup Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.12.2020 tarihinde 15/9 karar numarasıyla onaylanmış (Ek-1) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 10.03.2021-7802 tarih ve sayılı karar ile desteklenmiştir (Proje no: 20210210).

3.1. Örneklem:

Bu çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, DSM-5 kriterlerine göre MDB tanısı konmuş ve rTMS tedavisine yönlendirilmiş 25 hasta dahil edilmiş olup çalışmamız 23 hasta ile tamamlanmıştır. Hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş, herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 25 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya katılanlardan, araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.1.1. Olguların Seçim Ölçütleri:

3.1.1.1. Dahil Etme Ölçütleri:

18-65 yaş arasında olmak,

DSM-5 kriterlerine göre MDB tanısı almış olmak ve TMS tedavisine yönlendirilmiş olmak,

En az son 1 haftadır antidepresan ilaç kullanmıyor olmak,

Çalışma tanımını ve prosedürlerin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam vermiş olmak,

Okur yazar olmak.

3.1.1.2 Dışlama Ölçütleri:

Başka bir ciddi psikiyatrik hastalığın bulunması (demans, şizofreni gibi),

Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığın (koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, malignite, epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, hipotiroidi, hipertiroidi, akut enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar gibi) bulunması,

Geçmişte kafa travması geçirmiş olmak,

Beden kitle indeksi (BKİ) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ve $> 30 \text{ kg/m}^2$ olmak,

Kadınlar için menopoz sonrası dönemde olmak, gebe olmak ve oral kontraseptif kullanıyor olmak,

İntrakraniyal anevrizma klipleri, derin beyin stimülasyon cihazı, metal göz/kulak implant kullanımı gibi rTMS kontrendikasyonlarının olması,

Alkol ve/veya madde bağımlılığının bulunması,

Entellektüel yetersizliğin bulunması.

3.2. Uygulama

Katılımcılara, ilgili alanyazın gözden geçirilerek araştırmacı tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Dünya Sağlık Örgütü Engellilik Değerlendirme Çizelgesi (WHO-DAS-2) ölçeği doldurtuldu. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla İz Sürme Testi ve Sayı Menzili Testi uygulandı. Hastaların depresyon düzeylerindeki değişiminin takibi amacıyla HDDÖ ve uyku kalitelerinin takibi amacıyla PUKİ ile haftalık ölçümler yapılmıştır. WHO-DAS-2 ve bilişsel testler ise rTMS tedavisine başlamadan önce, tedavinin 1. ayında ve 2. ayında yapılmıştır.

Çalışmamızda tüm hastalardan rTMS tedavisinden önce, rTMS tedavisinin haftada 5 gün uygulandığı birinci ayın sonunda ve haftada bir uygulanan idame tedavisiyle birlikte tedavi bittiğinde 2. ayın sonunda alınan periferik kanda, allopregnanolon (ALLO), dihidroepiandrosteron (DHEA), progesteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), estradiol, testosteron, BDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri çalışılmıştır. Kadınlar için periferik kan alımı, nöroaktif steroidler

menstrual döngüden etkilendiği için bazal standardizasyon sağlamak amacıyla folliküler evrede gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan sabah saat 8.00-09.00 arasında kan alınmıştır. Aynı zamanda kontrol grubunda da kadınlar için bahsedilen kriterlere uyum sağlanmıştır. Uygulamanın işleyişi ile ilgili bilgiler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Şekil 2. rTMS Tedavisi Sürecinde Takip Edilen Ölçek ve Biyobelirteçlerin Ölçüm Zamanları

	Başlangıç	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	6.hafta	7.hafta	8.hafta
HDDÖ, Pittsburgh Uyku Ölçeği	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İz Sürme ve Sayı menzili testi	+				+				+
WHO-DAS-2	+				+				+
Nöroaktif Steroidler (Allopregnanolone, Progesteron, DHEA, DHEA-SO4, Östrojen, Total Testosteron)	+				+				+
BDNF, TNF- α , IL-1 β	+				+				+
TMS Tedavisi		5 gün	5 gün	5 gün	5 gün	Haftada 1	Haftada 1	Haftada 1	Haftada 1

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler:

3.3.1. Ölçüm Araçları

3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Araştırmacı tarafından ilgili literatür gözden geçirilerek hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık hikayesi, depresyonun mevsimsellik durumu, uyku düzeni, alkol/sigara/madde kullanım durumları, boy ve vücut ağırlıkları gibi klinik değişkenleri içeren formdur.

3.3.1.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ):

Hamilton tarafından depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla 1967 yılında geliştirilmiş görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir [232]. Hamilton tarafından 17 maddeli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, özyıkım, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete alt grupları bulunmaktadır. Ölçekten alınan en yüksek ve en düşük puanlar 0-53 arasındadır. Kesme puanı 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. HDDÖ'nin test-tekrar test güvenirliliği 0,85; iki-yarım güvenirliliği 0,76; Cronbach alfa iç tutarlık katsayısı 0,75 olarak bulunmuştur [233].

3.3.1.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):

Bu ölçüm aracı, son 1 ay içinde kişinin kendi beyanına dayalı olarak uyku kalitesi ve bozukluklarını değerlendirir. PUKİ'de 19 madde vardır ve uyku kalitesinin yedi bileşimini ölçer: öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu. Yedi bileşenden elde edilen tekil skorlarla total PUKİ skoru elde edilir (0-21). PUKİ total skorunun 5 ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini gösterir. 0-5 puan sağlıklı uyku, 6-10 puan kötü uyku, 10 puan üstü uzun dönem uyku rahatsızlığı ile uyumludur. Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır [234]. Cronbach alfa değeri 0,70'e eşit veya daha büyük katsayıları içerdiğini gösterilmiştir.

3.3.1.4. İz Sürme Testi:

İz Sürme Testi, görsel-motor kavramsal tarama, dikkat, zihinsel esneklik ve motor fonksiyon testidir. A ve B formu olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. A ve B bölümü için alıştırma ve test sayfaları bulunmaktadır. A formunda katılımcılardan içinde 1'den 25'e kadar sayıların bulunduğu daireleri birleştirmesi istenir. B formunda sayfa üzerinde sayılar ve harfler yuvarlaklar içinde

bulunmaktadır. Katılımcılardan her seferinde sıra içerisinde 1 sayı 1 harf olacak şekilde daireleri birleştirmesi istenir (1-A, 2-B gibi). B bölümünde, yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen perseverasyon hataları katılımcıyı sadece sayıları ya da sadece harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Testin değerlendirilmesinde, her iki bölümü tamamlayınca kadar geçen süre ve yapılan hata sayıları kullanılmaktadır. Hata yapılıncaya süre devam etmekte ve performans zamanı uzamaktadır. Katılımcılara süre kısıtlaması yapılmamaktadır [235].

3.3.1.5. Sayı Menzili Testi:

Sayı Menzili Testi iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayı menzili, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. İki bölüm ayrı ayrı uygulanmaktadır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artan rakamlardan oluşur. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde katılımcıya okunur. Hem ileri hem de geri sayı menzillerinde katılımcı herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki dizeye geçilir. Katılımcı her iki denemede de başarısız olursa test sonlandırılır. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur.

3.3.1.6. Dünya Sağlık Örgütü- Yeti Yitimi Değerlendirme Çizelgesi (WHO-DAS-II):

Otuz altı maddelik yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Tıbbi tanıdan bağımsız olarak, bireyin faaliyet düzeyinde ve topluma katılımında olan kısıtlılıkları belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Değerlendirmeye alınacak süre son 1 ay olarak seçilmiştir. Bu araç, bireyin belli faaliyetleri yaparken ne kadar güçlük çektiğini saptamaya çalışmaktadır ve birçok kültürde ortak olarak önemli sayılan faaliyetleri içeren 6 alandan oluşmaktadır. Bunlar; DAS-1: Anlama ve İletişim Kurma, DAS-2: Hareket Etme ve Bir Yerden Bir Yere Gitme, DAS-3: Kendine Bakım, DAS-4: İnsan İlişkileri, DAS-5: Yaşam Faaliyetleri, DAS-6: Toplumsal Yaşama Katılım başlıkları altında toplanmıştır. Tüm bu alanlarla ilgili sorularda kişinin son bir ayda o faaliyet sırasında ne kadar güçlük çektiği sorulup “hiç”, “hafif”, “orta derecede”, “çok fazla”, “aşırı/hiç” yapamıyorum şeklinde alınan cevaplar 1-5 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirliği Uluğ ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır.[236] İç tutarlılık incelendiğinde tüm alt alanlara ait Cronbach alfa katsayıları (0,60 ile 0,90 arasında değerler) kabul edilebilir düzeyde yüksek bulunmuştur.

3.3.2. TMS Uygulama Parametreleri:

Çalışmamızda Magstim-Rapid 2 marka Transkranyal Manyetik Stimülasyon cihazı kullanılmıştır. (Şekil 1)

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz hastalarda 5 cm kuralı ile sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) tespit edilerek bu noktaya FDA'nın onaylamış olduğu rutin protokol yani motor eşğin %120'si şiddetinde, 10 Hz frekans ile 4 saniye uyarı verilerek 26 saniye dinlenme olacak şekilde toplam 3000 atım uygulanmıştır. Sol DLPFC bulunurken öncelikle verteks bulunarak 2 cm kadar sol bölgeye tekli atımlarla uygulama yapılarak sol motor korteks bulunmuştur. Sonrasında bu bölgede ideal motor eşik bulunarak bu eşğin %120'si şiddetinde birinci ay, haftada 5 seans ve 4 hafta olmak üzere toplam 20 seans TMS uygulandı. Bir sonraki ay haftada bir seans olmak üzere mevcut protokol ile TMS uygulaması devam edilmiştir.

Resim 1. Çalışmamızda Kullanılan rTMS Cihazı – Magstim Rapid 2



3.3.3. Nöroaktif Steroidler, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, TNF- α ve IL-1beta Biyo-belirteçlerinin Çalışılması:

Nöroaktif steroidler; allopregnanolon (ALLO), dihidroepiandrosteron (DHEA), progesteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄), estradiol, testosteron seviyeleri gün içinde dalgalanabilen diurnal hormonlar olduğu için bütün hasta ve kontrollerde sabah saat 8:00-9:00 arasında psikiyatri kliniğinde kan alımı yapılmıştır. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında mevcut kiti olan progesteron, DHEA-SO₄, estradiol, testosteron aynı gün içinde çalışılırken ALLO (Biovision - E4346-100 - pg/mL), DHEA (Elabscience - E-EL-0115 - ng/mL), BDNF (BTLAB: E1302Hu - ng/mL), TNF- α (BTLab-E0082Hu-ng/L) ve IL-1 β (BTLab-E0143Hu-pg/mL) düzeyleri jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek çalışma tamamlanincaya kadar serumlara alınıp, alikotlanıp -80°C'de saklanmıştır. Örneklem alımı tamamlandıktan sonra serum örnekleri Bilimsel Araştırma Projesi desteği ile ticari olarak satın alınan ELISA kitleri ile fotometrik yöntemlerle ilgili biyobelirteçlerin düzeylerinin ölçümü yapılmıştır.

3.3.4. İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler IBM Statistical Package for Social Sciences sürüm 28.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. Analiz gruplarında verilerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Tanımlayıcı özellikler normal dağılım gösteren gruplarda ortalama \pm standart sapma(SD), normal dağılmayan gruplarda ortanca(minimum-maximum) şeklinde verilmiştir. Kategorik verilerde tanımlayıcı istatistikler yüzde olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırılırken sürekli değişkenlerden normal dağılım özellikleri gösterenler bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım özelliği göstermeyenler Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağımlı gruplarda tekrarlayan ölçümlerin analizi normal dağılım özelliği göstermeyenlerde Friedman varyans analizi kullanılarak, normal dağılım özelliği gösterenler ise tekrarlayan gruplarda varyans analizi(repeated measures) ile değerlendirilmiş olup sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan değişkenler için, post-Hoc Bonferroni testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenler arası ilişki normal dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Gerekli ön koşulları sağlayan gruplar arasında basit doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Tüm analizlerde p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR:

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmamıza 25 MDB tanısı alan hasta ve 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. TMS uygulama sürecinde 2 hasta kendi istekleri ile tedaviyi bıraktı. Bu hastalardan bir tanesi birinci haftanın diğeri ise 4. haftanın sonunda tedaviyi bıraktı. Çalışma 8 erkek ve 15 kadın olmak üzere toplam 23 hasta ile tamamlandı. İlk ay haftada 5 gün, ikinci ay haftada 1 gün idame olmak üzere 2 ay boyunca sol DLPFC'ye yüksek frekans ile 3000 atım protokolü ile rTMS uygulandı. Sosyodemografik verilerin analizinde çalışmayı bitirmiş olan hasta grubu değerlendirmeye alınmıştır.

Hasta grubunun 15'i kadın (%65), 8'i erkek (%35) ve kontrol grubunun 15'i kadın (%60), 10'u erkekti (%40). Hasta grubunun yaş ortalaması $32,08 \pm 9,37$ iken sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $31,44 \pm 7,12$ idi. Hasta grubunun yaş dağılımı 19 – 50 arasında değişirken kontrol grubunun yaş dağılımı 22 – 48 arasında değişmekteydi.

Hastaların medeni durumları değerlendirildiğinde 10 (%43) hastanın evli, 13 (%57) hastanın ise bekar olduğu, kontrol grubunda ise 11 (%44) kişinin evli 11 (%44) kişinin bekar 3 (%12) kişinin de boşanmış olduğu görüldü.

Eğitim düzeylerine bakıldığında mezuniyetlerine göre hasta grubunda ilköğretim 3 (%13), lise 8 (%35), üniversite 12 (%52) şeklinde dağılırken kontrol grubu ise ilköğretim 3 (%12), Lise 8 (%32), üniversite 14 (%56) olarak dağılmaktaydı.

Çalışma durumlarına göre hastaların 10'u (%43) çalışırken, 13'i (%57) çalışmıyordu. Kontrol grubunda ise çalışan kişi sayısı 21 (%84) çalışmayan ise 4 (%16) idi. Hasta grubunun 8'i (%35) düzenli çalışıyor, 3'ü (%13) kısmi zamanlı çalışıyor, 6'sı (%26) öğrenci, 6'sı (%26) evhanımı olduğu görülürken kontrol grubunun ise 21 kişinin (%84) düzenli çalıştığı, 4 kişinin ise (%16) öğrenci olduğu gözlemlendi.

Tablo 1. MDB ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		MDB (n = 23)	Kontrol (n =25)	P	t/χ ²
YAŞ [Ortalama (± SD)]		32,09(± 9,38)	31,44(±7,12)	0,79	0,27 ^t
CİNSİYET	Kadın	15 (%65)	15 (%60)	0,71	0,14
	Erkek	8 (%35)	10 (%40)		
MEDENİ HAL	Evli	10 (%43)	11 (%44)	0,21	3,14
	Bekar	13 (%57)	11 (%44)		
	Boşanmış	0 (%0)	3 (%12)		
EĞİTİM	İlköğretim	3 (%13)	3 (%12)	0,84	0,34
	Lise	9 (%39)	8 (%32)		
	Üniversite	11 (%48)	14 (%56)		
ÇALIŞMA DURUMU	Çalışmıyor	13 (%57)	4 (%16)	0,01	6,92
	Çalışıyor	10 (%43)	21 (%84)		
ÇALIŞMA DÜZENİ / MESLEK	Düzenli çalışıyorum	8 (%35)	21 (%84)	<0,01	15,17
	Kısmi zamanlı çalışıyorum	3 (%13)	0 (%0)		
	Emekliyim ve çalışmıyorum	0 (%0)	0 (%0)		
	Öğrenciyim	6 (%26)	4 (%16)		
	Evhanımı	6 (%26)	0 (%0)		
BİRLİKTE YAŞANAN KİŞİ	Yalnız	2 (%9)	6 (%24)	0,27	6,40
	Sadece eşiniz	0 (%0)	2 (%8)		
	Eş ve çocuklar	10 (%43)	10 (%40)		
	Anne ve baba	1 (%4)	2 (%8)		
	Anne, baba ve kardeşler	9 (%40)	5 (%20)		
	Diğer	1 (%4)	0 (%0)		
DEPRESYONUN GEÇİRİLDİĞİ MEVSİM	Yok	4 (%18)	7 (%28)	0,36	4,31
	İlkbahar	0 (%0)	1 (%4)		
	Yaz	1 (%4)	0 (%0)		
	Sonbahar	9 (%39)	5 (%20)		
	Kış	9 (%39)	12 (%48)		
ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE YAŞANAN YER	Köy	4 (%17)	5 (%20)	0,60	1,03
	Kasaba	0 (%0)	1 (%4)		
	Şehir	19(%83)	19 (%76)		

*p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

t: Bağımsız Gruplarda T Testi χ²: Ki kare testi MDB: Major Depresif Bozukluk

Hasta grubunda 2 kişi (%8) evde yalnız yaşarken, 10 kişi (%43) eş ve çocukları ile, bir kişi anne-babası ile (%4), 9 kişi anne-baba ve kardeşleri ile (%40), bir kişi de diğer olarak sınıflandırılan şekilde yaşadığı öğrenildi. Kontrol grubunda ise 6 kişinin (%24) yalnız yaşadığı, 2 kişinin (%8) sadece eşiyile, 10 kişinin (%40) eş ve çocuklarıyla, 2 kişinin anne-babasıyla (%8) 5 kişinin (%20) anne-baba ve kardeşleriyle yaşamakta olduğu görüldü.

Hasta grubunda çocukluğun geçtiği yer dağılımına bakıldığında 4 kişinin (%17) köyde, 19 kişinin (%83) şehirde çocukluk geçirdiği görüldü. Kontrol grubunda ise bu dağılım 5 kişi (%20) köy, bir kişi (%4) kasaba, 19 kişi (%76) şehir şeklindeydi. Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Ailede depresyon öyküsü dağılımına bakıldığında hasta grubunda 9 kişide (%39) ailede depresyon hikayesi varken 14 kişide (%61) ise olmadığı görüldü. Bu dağılım kontrol grubunda 3 kişide (%12) ailede bilinen depresyon hikayesi varken 22 kişide (%88) olmadığı şeklindeydi.

Hastaların uyku düzenleri ile ilgili verilere baktığımızda gece geç yatıp sabah geç kalkan 10 kişi olduğu (%43), erken yatıp erken kalkan 4 kişi (%17), geç yatıp erken kalkan 9 kişi (%39) olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 8 kişinin (%32) geç yatıp geç kalktığı, 5 kişinin (%20) erken yatıp erken kalktığı, 11 kişinin (%44) geç yatıp erken kalktığı, 1 kişinin (%4) de erken yatıp geç kalktığı görüldü.

Hastalardan 2’si (%8) geçmişte rTMS tedavisi almışken, 3’ünün de EKT tedavisi almış olduğu öğrenildi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Klinik Özellikleri		Hasta (n = 23)	Kontrol (n = 25)	p	χ^2
AİLEDE DEPRESYON	Hayır	14 (%61)	22 (%88)	0,07	3,37
	Evet	9 (%39)	3 (%12)		
UYKU DÜZENİ	Gece geç yatıp sabah geç kalkırım	10 (%44)	8 (%32)	0,69	1,45
	Gece erken yatıp sabah erken kalkırım	4 (%17)	5 (%20)		
	Gece geç yatıp sabah erken kalkırım	9 (%39)	11 (%44)		
	Gece erken yatıp sabah geç kalkırım	0 (%0)	1 (%4)		
ÖNCEKİ TMS	Hayır	21 (%91)	25 (%100)	0,13	2,27
	Evet	2 (%9)	0 (%0)		
ÖNCEKİ EKT	Hayır	21 (%91)	25 (%100)	0,13	2,27
	Evet	2 (%9)	0 (%0)		

p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
 χ^2 : Ki kare testi

4.3. rTMS Tedavisiyle Depresyon Skorlarındaki Değişim

Hastaların rTMS tedavisine başlanmadan önce HDDÖ ortalama puanı $27,52 \pm 6,01$ olarak bulunmuş olup en düşük 15 en yüksek 38 puan aldıkları görülmüştür.

Dördüncü haftanın sonunda hastalara 20 seans rTMS uygulaması yapılması sonrası HDDÖ ortalama puanı $12,95 \pm 5,4$ olup en yüksek puan 24 olup en düşük puan 5 olarak bulundu.

Dördüncü hafta tedavi bittiğinde 23 hastadan 6 tanesinde (%26) HDDÖ puanı kesme puanı olan 7 puanın altına inmiş 15 tanesinde (%65) ise HDDÖ puanı %50 azalmıştı.

rTMS tedavisinde sekizinci hafta, haftada bir idame rTMS uygulaması sonrası hasta grubunda ortalama HDDÖ puanı $6,34 \pm 4,5$ olup en yüksek puan 17 en düşük puan ise 0 olarak bulunmuştur. Sekizinci hafta sonrası rTMS tedavisi idame dahil tamamen bittiğinde 16 hastanın (%69,5) HDDÖ puanının 7'nin altında olduğu görülmekle birlikte 20 tanesinde (%87) ise HDDÖ puanı %50 azalmıştı.

Tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun HDDÖ puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı. ($p < 0,001$) Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun HDDÖ skorları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Gruplarının HDDÖ Karşılaştırması					
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca(min-max)	<i>p</i>	U
		HDDÖ0	Hasta	27,5 (\pm 6,01)	27 (15-38)
	Kontrol	1,64(\pm 1,52)	2 (0-5)		
* <i>p</i> < 0,05 U: Mann Whitney U Test HDDÖ0: Tedaviye Başlamadan Önce Yapılan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği					

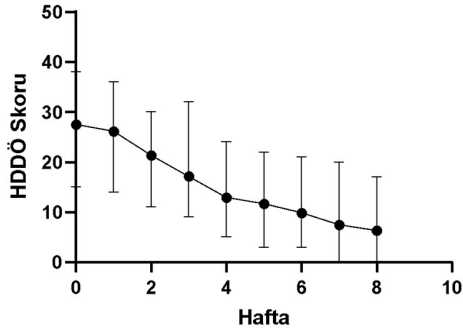
Çalışmamızda beklenildiği üzere rTMS tedavisi sonrası hastaların HDDÖ puanlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir ($p < 0,001$). Tedvi öncesi HDDÖ skoru $27,52 \pm 6.01$ olarak görülürken, dördüncü haftanın sonunda $12,96 \pm 5.45$ bulunmuş ve sekizinci haftanın sonunda ise $6,35 \pm 4.51$ şeklinde sonuçlanmıştır. Tedavi öncesi hasta grubunda en düşük HDDÖ skoru 15 iken en yüksek 38, dördüncü haftanın sonunda en düşük 5 iken en yüksek 24 ve sekizinci haftanın sonunda en düşük skor sıfır olarak bulunmuşken en yüksek skor 17 olarak sonuçlanmıştır. rTMS tedavisiyle HDDÖ skorlarındaki aylık değişim Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Tedaviyle HDDÖ Skorlarının Değişimi				
	Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	<i>p</i>	Post-Hoc Analiz
HDDÖ0	27,52 (\pm 6.01)	27 (15-38)	<0,001*	HDDÖ0-1: 0,001
HDDÖ1	12,96 (\pm 5.45)	12 (5-24)		HDDÖ1-2: 0,006
HDDÖ2	6,35 (\pm 4.51)	5 (0-17)		HDDÖ0-2: <0,001
* $p < 0.05$ Repeated Sample Test Post Hoc Analiz: Bonferroni düzeltilmeli HDDÖ0: Tedaviye Başlamadan Önce Yapılan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HDDÖ1: Tedavide 4. Hafta Sonunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HDDÖ2: Tedavide 8. Hafta Sonunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği				

Tedaviyle HDDÖ skorundaki haftalık değişim ve en düşük, en yüksek değerlerin grafiği Grafik 1'de gösterilmiştir. Haftalık değişim ile birlikte SD değeri ise Grafik 2'de gösterilmiştir.

Grafik 1. rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi (Mean/Min/Max)

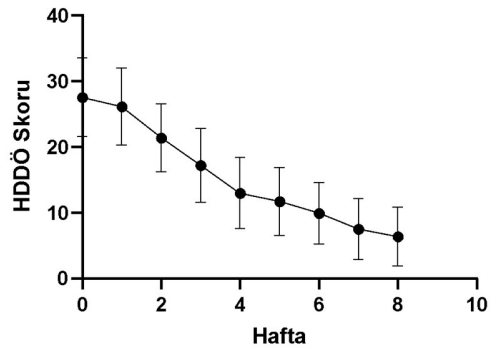
rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi



rTMS Tedavisi ile HDDÖ Skolarındaki Haftalık Değişimin Mean/Max/Min Grafiği

Grafik 2. rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi (Mean/SD)

rTMS Tedavisi İle HDDÖ Skorunun Haftalık Değişimi



rTMS Tedavisi ile HDDÖ Skolarındaki Haftalık Değişimin Mean ± SD Grafiği

Tedaviyle HDDÖ skorundaki haftalık değişim, ortalama değer, en düşük ve en yüksek değerler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. HDDÖ Skorlarının Haftalık Değişimi				
HDDÖ	Mean	Minimum	Maximum	SD
HDDÖ0	27,52	15	38	6,01
HDDÖ1	26,13	14	36	5,89
HDDÖ2	21,34	11	30	5,20
HDDÖ3	17,17	9	32	5,62
HDDÖ4	12,95	5	24	5,44
HDDÖ5	11,69	3	22	5,17
HDDÖ6	9,86	3	21	4,67
HDDÖ7	7,47	0	20	4,65
HDDÖ8	6,34	0	17	4,50

HDDÖ0: Tedaviye başlamadan önce, HDDÖ1: Birinci haftanın sonundaki Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Puanı, HDDÖ2: İkinci haftanın sonundaki puan, HDDÖ3: Üçüncü haftanın sonundaki puan, HDDÖ4: Dördüncü haftanın sonundaki puan, HDDÖ5: Beşinci haftanın sonundaki puan, HDDÖ6: Altıncı haftanın sonundaki ölçek puanı, HADDÖ7: Yedinci haftanın sonundaki puan, HDDÖ8: Sekizinci haftanın sonundaki puan

4.4. Biyokimyasal Parametreler

4.4.1. rTMS Tedavisi Öncesi ve Sonrası Nöroaktif Steroidlerdeki Değişim ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

Nöroaktif steroid değerlerindeki değişime bakılacak olursa hastaların rTMS tedavisine başlamadan önce DHEA değerleri ortalama olarak 2,47 ($\pm 1,35$) olarak bulunmuş olup tedavi başladıktan sonra dördüncü haftanın sonunda 2,24 ($\pm 1,02$) idame tedavisi sonrası ikinci ayın sonunda ise 2,11 ($\pm 0,73$) olarak sonuçlanmıştır. Yapılan post-hoc analize göre birinci ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiş olsa da tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. ($p = 0,015$)

DHEA-S değerleri ise tedaviye başlamadan önce 382,8 ($\pm 265,9$), birinci ayın sonunda 319,8 ($\pm 229,4$), ikinci ayın sonunda ise 290,1 ($\pm 211,9$) şeklinde sonuçlanmıştır. Burada da DHEA'da olduğu gibi birinci ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemiş olsa da tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. ($p = 0,004$)

Çalışmamızda allopregnenolon düzeylerindeki değişime bakılacak olursa tedaviye başlamadan önce 699,40 ($\pm 75,20$), birinci ayın sonunda 727,88 ($\pm 82,88$), ikinci ayın sonunda ise

789,95(±100,34) şeklinde olduğu görülmüştür. Posthoc analiz sonucuna göre ALLO değerlerindeki değişime bakılacak olursa hem tedavi başlangıcından birinci ay sonunda ($p = 0,04$), hem de birinci ay ile ikinci ay sonunda ($p < 0,001$) yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

Estradiol, testosteron ve progesteron bazal değerlerinin rTMS tedavisi sonrası hem dördüncü hafta, hem de 8. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmediği görülmüştür.

rTMS tedavisiyle nöroaktif steroid düzeylerindeki değişim Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. rTMS Tedavisiyle Nöroaktif Steroidlerdeki Değişim				
	Ortalama(+/-SD)	Ortanca(min-max)	p	Post Hoc
DHEA0	2,47(±1,35)	2,21(1,01-6,13)	0,015*	DHEA0-2: 0,015
DHEA1	2,24(±1,02)	2,04(0,79-4,24)		DHEA1-2: 1.0
DHEA2	2,11(±0,73)	2,1(1,04-3,54)		DHEA0-1: .117
DHEAS0	382,8(±265,9)	265(35,5-866)	0,005*	DHEAS0-2: 0,004
DHEAS1	319,8(±229,4)	233,8(37-784)		DHEAS1-2: .715
DHEAS2	290,1(±211,9)	222,9(23-776)		DHEAS0-1: .117
TEST0	1,9(±2,41)	0,37(0,16-8,38)	0,24	
TEST1	1,8(±2,25)	0,3(0,13-6,41)		
TEST2	2,9(±5,84)	0,42(0,13-28)		
EST0	52,8(±50,65)	32(10-192)	0,092	
EST1	57,4(±47,4)	41(15-187)		
EST2	67,9(±56,6)	44(10-229)		
PROGEST0	1,2(±2,68)	0,2(0,1-12)	0,959	
PROGEST1	1,1(±2,58)	0,2(0,1-12)		
PROGEST2	2,3(±3,88)	0,2(0,1-11,3)		
ALLO0	699,40(±75,20)	701,34(564,47-850,34)	<0,001*	ALLO0-2: <0,001*
ALLO1	727,88(±82,88)	716,05(608,32-909,31)		ALLO1-2: <0,001*
ALLO2	789,95(±100,34)	789,22(648,81-1058,83)		ALLO0-1: 0,04
* $p < 0,05$ Friedman Testi Post Hoc: Bonferroni düzeltmeli DHEA0: Tedavi Öncesi Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEA1: Tedavinin 4. Haftası Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEA2: Tedavinin 8. Haftası Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEAS0: Tedavi öncesi Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, DHEAS1: Tedavinin 4. Haftası Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, DHEAS2: Tedavinin 8. Haftası Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, TEST0: Tedavi öncesi Total Testosteron düzeyi, TEST1: Tedavinin 4. Haftası Total Testosteron düzeyi, TEST2: Tedavinin 8. Haftası Total Testosteron düzeyi, EST0: Tedavi öncesi Estradiol düzeyi, EST1: Tedavinin 4. Haftası Estradiol düzeyi, EST2: Tedavinin 8. Haftası Estradiol düzeyi, PROGEST0: Tedaviden önce Progesteron düzeyi, PROGEST1: Tedavinin 4. Haftası Progesteron düzeyi, PROGEST2: Tedavinin 8. Haftası Progesteron düzeyi, ALLO0: Tedaviden önce Allopregnanolone düzeyi, ALLO1: Tedavinin 4. Haftası Allopregnanolone düzeyi, ALLO2: Tedavinin 8. Haftası Allopregnanolone düzeyi.				

Tedaviye başlamadan önce hasta ve kontrol grubunun DHEA değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda 2,47 ($\pm 1,35$) olan DHEA değerinin kontrol grubunda 0,64 ($\pm 0,15$) olduğu ve hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

ALLO değerlerinin ise hasta grubunda 699,40 ($\pm 75,20$) olduğu kontrol grubunda ise 1191,67 ($\pm 154,94$) şeklinde sonuçlandığı görülmüş olup hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde daha düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,001$).

DHEA-S, Tetosteron, Estradiol ve Progesteron seviyeleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun nöroaktif steroid düzeyleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Nöroaktif Steroid Düzeyleri					
HASTAKONTROL		Ortalama(\pm SD)	Ortanca(min-max)	<i>p</i>	U/t
DHEA	Hasta	2,47 ($\pm 1,35$)	2,21 (1,01-6,13)	< 0,001*	4
	Kontrol	0,64 ($\pm 0,15$)	0,65 (0,39-1,15)		
DHEAS	Hasta	382,8 ($\pm 265,9$)	265 (35,5-866)	0,357	265
	Kontrol	255,4 ($\pm 102,8$)	265,4 (76,8-433,6)		
TESTOST	Hasta	1,9 ($\pm 2,41$)	0,37 (0,16-8,38)	0,684	291,5
	Kontrol	1,66 ($\pm 1,92$)	0,35 (0,13-5,76)		
EST	Hasta	52,8 ($\pm 50,65$)	32 (10-192)	0,961	310
	Kontrol	51,36 ($\pm 51,87$)	28 (11-200)		
PROGEST	Hasta	1,2 ($\pm 2,68$)	0,2 (0,1-12)	0,542	282
	Kontrol	1,23 ($\pm 3,1$)	0,2 (0,1-14)		
ALLO	Hasta	699,40 ($\pm 75,20$)	701,34 (564,47-850,34)	<0,001*	-14,29
	Kontrol	1191,67 ($\pm 154,94$)	1204 (844-1529)		

* $p < 0,05$ t: Bağımsız Gruplarda t Test U: Mann Whitney U Test
DHEA: Dehidroepiandrosteron DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat TESTOST: Total Testosteron EST: Estradiol PROGEST: Progesteron ALLO: Allopregnanolone

Nöroaktif steroidleri cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde allopregnanolon için her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış olmuşken DHEA ve DHEA-SO₄ için sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma söz konusu olmuştur. DHEA-SO₄ kadınlarda da azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte estradiol düzeyinin kadınlarda rTMS tedavisiyle artmış olduğu görülmüş olup bu artış da istatistiksel olarak

anlamli değildir. Progesteron düzeyinde her iki cinsiyet için de anlamli bir değişiklik bulunamamıştır. Nöroaktif steroidlerin kan düzeyleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Nöroaktif Steroidlerin Cinsiyete Göre Dağılımı						
	ALLO0 rTMS Öncesi	ALLO1 4. Hafta Sonu	ALLO2 8. Hafta Sonu	ALLO Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortalama (±SD) 707±86	Ortalama (±SD) 744±82	Ortalama (±SD) 800±104	Ortalama (±SD) 1176±156	0,006	t0-t1: 1 t1-t2: 0,032 t0-t2:0,01
Erkek	647±57	697±80	769±95	1214±158	0,002	t0-t1: 1 t1-t2: 0,018 t0-t2:0,003
	DHEA0 rTMS Öncesi	DHEA1 4. Hafta Sonu	DHEA2 8. Hafta Sonu	DHEA Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortalama (±SD) 2,48±1,53	Ortalama (±SD) 2,3±1,13	Ortalama (±SD) 2,3±0,69	Ortalama (±SD) 0,62±0,12	0,449	t0-t1: 0,137 t1-t2: 0,634 t0-t2:0,003
Erkek	2,75±1,02	2,11±0,84	1,75±0,71	0,68±0,19	0,005	
	DHEAS0 rTMS Öncesi	DHEAS1 4. Hafta Sonu	DHEAS2 8. Hafta Sonu	DHEAS Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortalama (±SD) 219±114	Ortalama (±SD) 198±113	Ortalama (±SD) 196±109	Ortalama (±SD) 224±110	0,127	t0-t1: 0,240 t1-t2: 0,952 t0-t2:0,018
Erkek	601±211	547±219	466±250	301±72	0,021	
	Estradiol0 rTMS Öncesi	Estradiol1 4. Hafta Sonu	Estradiol2 8. Hafta Sonu	Estradiol Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortalama (±SD) 74±55	Ortalama (±SD) 75±50	Ortalama (±SD) 91±57	Ortalama (±SD) 70±60	0,449	t0-t1: 0,053 t1-t2: 1 t0-t2: 0,101
Erkek	18±8	24±8	24±11	23±10	0,03	
	Testosteron0 rTMS Öncesi	Testosteron1 4.Hafta Sonu	Testosteron2 8.Hafta Sonu	Testosteron Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortalama (±SD) 0,28±0,11	Ortalama (±SD) 0,28±0,1	Ortalama (±SD) 2,14±7,15	Ortalama (±SD) 0,29±0,19	0,796	
Erkek	4,75±1,98	4,74±1,05	4,39±0,97	3,71±1,43	0,072	
	Progesteron0 rTMS Öncesi	Progesteron1 4.Hafta Sonu	Progesteron2 8.Hafta Sonu	Progesteron Kontrol	p	Post Hoc
Kadın	Ortanca (min-max) 0,3 (0,1-12)	Ortanca (min-max) 0,3 (0,1-12)	Ortanca (min-max) 0,8 (0,1-11,3)	Ortanca (min-max) 0,3 (0,1-14)	0,941	
Erkek	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,15 (0,1-0,3)	0,1 (0,1-0,2)	0,593	

Friedman Varyans Analizi(Cinsiyete Göre Hasta Gruplarında) Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi
DHEA: Dehidroepiandrosteron DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat TESTOST: Total Testosteron EST: Estradiol PROGEST: Progesteron
ALLO: Allopregnanolone, DHEA0: Tedavi Öncesi Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEA1: Tedavinin 4. Haftası Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEA2: Tedavinin 8. Haftası Dehidroepiandrosteron düzeyi, DHEAS0: Tedavi öncesi Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, DHEAS1: Tedavinin 4. Haftası Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, DHEAS2: Tedavinin 8. Haftası Dehidroepiandrosteron Sülfat düzeyi, TEST0: Tedavi öncesi Total Testosteron düzeyi, TEST1: Tedavinin 4. Haftası Total Testosteron düzeyi, TEST2: Tedavinin 8. Haftası Total Testosteron düzeyi, EST0: Tedavi öncesi Estradiol düzeyi, EST1: Tedavinin 4. Haftası Estradiol düzeyi, EST2: Tedavinin 8. Haftası Estradiol düzeyi, PROGEST0: Tedaviden önce Progesteron düzeyi, PROGEST1: Tedavinin 4. Haftası Progesteron düzeyi, PROGEST2: Tedavinin 8. Haftası Progesteron düzeyi, ALLO0: Tedaviden önce Allopregnanolone düzeyi, ALLO1: Tedavinin 4. Haftası Allopregnanolone düzeyi, ALLO2: Tedavinin 8. Haftası Allopregnanolone düzeyi.

4.4.2. rTMS Tedavisi Öncesi ve Sonrası BDNF, TNF- α ve IL-1 beta Değerlerindeki'deki Değişim ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırması

Hasta grubunda rTMS tedavisi öncesi BDNF değeri 3,51 ($\pm 0,89$) olarak bulunmuş olup birinci ayın sonunda 4,30 ($\pm 1,12$), ikinci ayın sonunda ise 5,09 ($\pm 1,12$) olarak sonuçlanmış olup BDNF düzeylerinin hem başlangıçtan birinci aya, hem de birinci aydan ikinci aya kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. ($p < 0,001$)

TNF-alfa değerlerinde bakılacak olursa tedavi öncesi 147,50 ($\pm 30,30$), birinci ay sonunda 134,50 ($\pm 23,92$) ve ikinci ay sonunda 123,38 ($\pm 24,25$) olarak sonuçlanmıştır. Burada da hem rutin rTMS uygulanmasının hem de idame uygulamanın TNF- α değerini değiştirmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmış olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

Tedavi ile IL-1 β değerlerindeki değişime bakılacak olursa uygulama öncesi 563,32($\pm 98,54$), birinci ayın sonunda 516,39 ($\pm 105,94$) ve ikinci ayın sonunda 480,53 ($\pm 104,61$) şeklinde sonuçlanmıştır. Bu sonuçların istatistiksel analizi yapıldığında başlangıç ile birinci ay sonunda anlamlı bir fark görülmese de ikinci ayın sonunda tedavi bitiminde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) BDNF, TNF- α , IL1 β değerlerinin rTMS tedavisiyle değişimi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. BDNF, TNF-α, IL1β Değerlerinin rTMS Tedavisiyle Değişimi				
	Ortalama (\pmSD)	Ortanca (min-max)	p	Post Hoc
BDNF0	3,51 ($\pm 0,89$)	3,38 (1,85-5,19)	<0,001*	BDNF0-2: <0,001*
BDNF1	4,30 ($\pm 1,12$)	4,05 (2,76-6,78)		BDNF1-2: 0,037
BDNF2	5,09 ($\pm 1,12$)	5,05 (3,16-6,76)		BDNF0-1: 0,037
TNF0	147,50 ($\pm 30,30$)	135,57 (110,88-223,14)	<0,001*	TNF0-2: <0,001*
TNF1	134,50 ($\pm 23,92$)	131,25 (102,95-200,30)		TNF1-2: 0,024
TNF2	123,38 ($\pm 24,25$)	117,40 (100,05-208,73)		TNF0-1: 0,023
IL1 β 0	563,32 ($\pm 98,54$)	587,41 (311,39-719,32)	<0,001*	IL1β0-2: <0,001*
IL1 β 1	516,39 ($\pm 105,94$)	540,01 (244,93-657,51)		IL1β1-2: 0,002
IL1 β 2	480,53 ($\pm 104,61$)	502,11 (214,06-635,58)		IL1β0-1: 0,117

* $p < 0,05$ Friedman Testi Post Hoc: Bonferroni düzeltmeli
BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor/TNF: Tumor Necrosis Factor-alfa/IL1 β : İnterleukin 1 β BDNF0: Tedaviye başlamadan Önceki BDNF Değeri, BDNF1: Tedavide 4. Hafta Sonunda BDNF Değeri, BDNF2: Tedavide 8. Hafta Sonunda BDNF Değeri, TNF0: Tedaviye başlamadan Önceki TNF- α Değeri, TNF1: Tedavide 4. Hafta Sonunda TNF- α Değeri, TNF2: Tedavide 8. Hafta Sonunda TNF- α Değeri, IL-1 β 0: Tedaviye başlamadan Önceki IL-1 β Değeri, IL-1 β 1: Tedavide 4. Hafta Sonunda IL-1 β Değeri, IL-1 β 2: Tedavide 8. Hafta Sonunda IL-1 β Değeri

Tedaviye başlamadan önce hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her üç biyobelirteç için de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Bulunan değerler sırasıyla BDNF için hasta 3,51 ($\pm 0,89$), kontrol 8,07 ($\pm 1,15$); ($p < 0,001$) TNF- α için hasta 147,49 ($\pm 30,29$), kontrol 70,59 ($\pm 13,79$); IL1 β için hasta 563,31 ($\pm 98,54$), kontrol 337,59 ($\pm 61,26$) şeklinde sonuçlanmıştır. ($p < 0,001$) rTMS tedavisine başlanmadan önce BDNF, TNF- α ve IL1 β değerlerinin hasta-kontrol grubu değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce BDNF, TNF-α ve IL1β Değerlerinin Hasta-Kontrol Grubu Analizi				
Biyobelirteç		Ortalama (+/-SD)	<i>p</i>	t/U
BDNF	Hasta	3,51 ($\pm 0,89$)	<0,001*	-15,633
	Kontrol	8,07 ($\pm 1,15$)		
IL1 β	Hasta	563,31 ($\pm 98,54$)	<0,001*	9,727
	Kontrol	337,59 ($\pm 61,26$)		
TNF- α	Hasta	147,49 ($\pm 30,29$)	<0,001*	0
	Kontrol	70,59 ($\pm 13,79$)		

* $p < 0,05$ t: Bağımsız Gruplarda t Test U: Mann Whitney U Test, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor/TNF: Tumor Necrosis Factor- α /IL1 β : İnterleukin 1 β

Hasta grubunun BDNF düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında uygulama öncesi, birinci ay sonu ve ikinci ay sonu olmak üzere her üç ölçümün de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p < 0,001$). Tedavi ile değişen BDNF hasta grubu değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi ile Değişen BDNF Hasta Grubu Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması				
Biyobelirteç		N	Ortalama(\pm SD)	<i>p</i>
BDNF0	Hasta	23	3,50 ($\pm 0,78$)	<0,001*
	Kontrol	25	8,07 ($\pm 1,15$)	
BDNF1	Hasta	23	4,29 ($\pm 1,12$)	<0,001*
	Kontrol	25	8,07 ($\pm 1,15$)	
BDNF2	Hasta	23	5,09 ($\pm 1,11$)	<0,001*
	Kontrol	25	8,07 ($\pm 1,15$)	

* $p < 0,05$, BDNF0: Tedaviye başlamadan Önceki BDNF Değeri, BDNF1: Tedavide 4. Hafta Sonunda BDNF Değeri, BDNF2: Tedavide 8. Hafta Sonunda BDNF Değeri

Hasta grubunun TNF- α düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her üç aşamada da TNF- α düzeyi için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Tedavi ile değişen TNF- α hasta grubu değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Biyobelirteç		N	Ortalama (\pm SD)	<i>p</i>	t/U
TNF0	Hasta	23	148,1 (\pm 31,6)	<0,001*	0
	Kontrol	25	70,6 (\pm 13,8)		
TNF1	Hasta	23	134,5 (\pm 24)	<0,001*	11,2
	Kontrol	25	70,6 (\pm 13,8)		
TNF2	Hasta	23	123,4 (\pm 24,2)	<0,001*	0
	Kontrol	25	70,6 (\pm 13,8)		

* $p < 0,05$ "U: Bağımsız Gruplarda t Testi U: Mann Whitney U, TNF0: Tedaviye başlamadan Önceki TNF- α Değeri, TNF1: Tedavide 4. Hafta Sonunda TNF- α Değeri, TNF2: Tedavide 8. Hafta Sonunda TNF- α Değeri

Hasta grubunun IL-1 β düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yine beklendiği gibi hasta grubunda tedavi öncesi IL-1 β değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. ($p < 0,001$) Tedavinin birinci ve ikinci ayında da hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,001$) Tedavi ile değişen IL-1 β hasta grubu değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir.

Biyobelirteç		N	Ortalama (\pm SD)	<i>p</i>	t
IL-1 β 0	Hasta	23	556,4 (\pm 99,7)	<0,001*	9,06
	Kontrol	25	337,6 (\pm 61,3)		
IL-1 β 1	Hasta	23	516,4 (\pm 106)	<0,001*	7,08
	Kontrol	25	337,6 (\pm 61,3)		
IL-1 β 2	Hasta	23	480,5 (\pm 105)	<0,001*	5,71
	Kontrol	25	337,6 (\pm 61,3)		

* $p < 0,05$ t: Bağımsız Gruplarda t Testi , IL-1 β 0: Tedaviye başlamadan Önceki IL-1 β Değeri, IL-1 β 1: Tedavide 4. Hafta Sonunda IL-1 β Değeri, IL-1 β 2: Tedavide 8. Hafta Sonunda IL-1 β Değeri

4.5. rTMS Tedavisiyle Bilişsel İşlevlerdeki Değişim

4.5.1. Sayı Menzili Testi

Tedavi öncesi hastaların sayı menzili testinden aldıkları toplam puan 8,8 ($\pm 1,3$) olarak bulunmuşken kontrol grubunda 12,72 ($\pm 2,5$) şeklindeydi. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmektedir ($p < 0,001$). rTMS tedavisine başlanmadan önce sayı menzili testi puanlarının hasta-kontrol grubu değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

		SAYI MENZİLİ			U
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	<i>p</i>	
SAYI MENZİLİ0	Hasta	8,8 ($\pm 1,3$)	9 (7-11)	<0,001*	41
	Kontrol	12,72 ($\pm 2,5$)	13 (9-17)		

* $p < 0,05$ U: Mann Whitney U Test
SAYI MENZİLİ0: Tedavi Öncesi Sayı Menzili Testi Puanları

Sayı menzili testinin ileri ve geri sayı menzili alt ölçeklerine bakıldığında da her iki test için de iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. ($p < 0,001$) rTMS tedavisine başlanmadan önce sayı menzili testi ileri-geri alt ölçek puanlarının hasta-kontrol grubu değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	<i>p</i>	U
SMİLERİ0	Hasta	5,1 ($\pm 0,8$)	5 (4-6)	<0,001*	501
	Kontrol	7 ($\pm 1,3$)	7 (5-9)		
SMGERİ0	Hasta	3,7 ($\pm 0,6$)	4 (3-5)	<0,001*	528
	Kontrol	5,7 ($\pm 1,3$)	6 (4-8)		

* $p < 0,05$ U: Mann Whitney U Test, SMİLERİ0: Tedavi Öncesi Sayı Menzili Testi İleri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMGERİ0: Tedavi Öncesi Sayı Menzili Testi Geri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları

rTMS tedavisiyle sayı menzili testi puanlarındaki değişime bakıldığında tedavi öncesi ve birinci ay sonunda yani haftada 5 seans 4 hafta rTMS tedavisi bitiminde sayı menzili testindeki artış oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Birinci ay sonu ile ikinci ay sonundaki puanlar karşılaştırıldığında burada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca

ulaşılamamıştır. ($p < 0,001$). Tedavi ile değişen sayı menzili testi hasta grubu ve kontrol grubu değerleri Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Tedavi ile Değişen Sayı Menzili Testi Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması				
	Ortalama(± SD)	Ortanca(min-max)	<i>p</i>	Post-Hoc Analiz
SAYIMENZİLİ0	8,8 (±1,3)	9 (7-11)	<0,001*	SAYIMENZİLİ0-2: <0,001
SAYIMENZİLİ1	11,7 (±1,8)	12 (8-14)		SAYIMENZİLİ1-2: 0,421
SAYIMENZİLİ2	12,3 (±2,01)	12 (8-16)		SAYIMENZİLİ0-1: <0,001
* $p < 0,05$ Repeated Sample Test Post Hoc Analiz: Bonferroni düzeltmeli, SAYIMENZİLİ0: Tedaviye başlamadan önceki sayı menzili testi puanları, SAYIMENZİLİ1: Tedavide 4. hafta Sonunda sayı menzili testi puanı, SAYIMENZİLİ2: Tedavide 8. hafta Sonunda sayı menzili testi puanı				

Sayı menzili testinin ileri ve geri alt ölçeklerine bakıldığında yine tedavi başlangıcı ile birinci ay sonundaki puanlardaki değişimin anlamlı, birinci ay ile ikinci ay arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. ($p < 0,001$). Tedavi ile değişen sayı menzili testi ileri-geri alt ölçek hasta ve kontrol grubu değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Tedavi ile Değişen Sayı Menzili Testi İleri-Geri Alt Ölçek Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması				
	Ortalama (± SD)	Median (min-max)	<i>p</i>	Post-Hoc Analiz
SMİLERİ0	5,13 (±0,8)	5 (4-6)	<0,001*	SMİLERİ0-2: <0,001
SMİLERİ1	6,5 (±1)	7 (4-8)		SMİLERİ1-2: 0,806
SMİLERİ2	6,9 (±1,2)	7 (4-9)		SMİLERİ0-1: <0,001
SMGERİ0	3,7 (±0,6)	4 (3-5)	<0,001*	SMGERİ0-2: <0,001
SMGERİ1	5,2 (±1)	5 (3-7)		SMGERİ1-2: 1
SMGERİ2	5,4 (±1)	5 (4-7)		SMGERİ0-1: <0,001
* $p < 0,05$ Friedman Testi Post Hoc: Bonferroni düzeltmeli SMİLERİ0: Tedavi Öncesi Sayı Menzili Testi İleri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMGERİ0: Tedavi Öncesi Sayı Menzili Testi Geri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMİLERİ1: Tedavide 4. hafta Sonunda Testi İleri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMGERİ1: Tedavide 4. hafta Sonunda Testi Geri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMİLERİ2: Tedavide 8. hafta Sonunda Testi İleri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları, SMGERİ2: Tedavide 8. hafta Sonunda Testi Geri Sayı Menzili Alt Ölçek Puanları				

4.5.2. İz Sürme Testi

İz sürme testi A formu için hasta ve kontrol gruplarının performanslarına bakılacak olursa hasta grubunun 34 ($\pm 21,7$) sn'de testi bitirdiği, kontrol grubunun ise 27,6 (± 12) sn'de bitirdiği görülmektedir. Hasta grubunda ortalama hata değeri 0,6 iken kontrol grubunda bu değer 0,2 şeklinde bulunmuş olup hem testi bitirme süresi ($p = 0,183$) hem de hata oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p = 0,281$). rTMS tedavisine başlanmadan önce iz sürme testi A formu puanlarının hasta-kontrol grubu değerleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

		İZ SÜRME TESTİ A			U
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	p	
İZSÜRMEA0	Hasta	34 ($\pm 21,7$)	29 (17-120)	0,183	223
	Kontrol	27,6 (± 12)	25 (16-70)		
HATAA0	Hasta	0,6 ($\pm 1,2$)	0 (0-5)	0,281	250,5
	Kontrol	0,2 ($\pm 0,4$)	0 (0-1)		

* $p < 0,05$ U: Mann Whitney U Test, İZSÜRMEA0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi A Formu Puanları, HATAA0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi A Formu Hata Sayısı

İz sürme testi B formunda hasta grubunun testi bitirme süresi 80 ($\pm 40,5$) ike kontrol grubunda bu süre 54,7 (± 19) olarak bulunmuştur. Hasta grubunda B formu için ortalama hata sayısı 0,91 iken kontrol grubunda bu 0,4 şeklinde sonuçlanmıştır. Burada hasta ile kontrol grupları arasında testi bitirme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken ($p < 0,001$) hata sayısı itibariyle herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir. ($p = 0,281$) rTMS tedavisine başlanmadan önce iz sürme testi B formu puanlarının hasta-kontrol grubu değerleri Tablo 19'da gösterilmiştir.

		İZ SÜRME TESTİ B			U
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	p	
İZSÜRMEB0	Hasta	80 ($\pm 40,5$)	74 (41-240)	0,002*	140
	Kontrol	54,7 (± 19)	51 (20-110)		
HATAB0	Hasta	0,91 ($\pm 1,7$)	0 (0-7)	0,466	257,5
	Kontrol	0,4 ($\pm 0,7$)	0 (0-2)		

* $p < 0,05$ U: Mann Whitney U Test, İZSÜRMEB0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi B Formu Puanları, HATAB0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi B Formu Hata Sayısı

İz Sürme testlerindeki değişimin rTMS tedavisi ile ilişkisine bakıldığında iz sürme A testi için tedavi öncesi ve birinci ayın sonu ile birinci ay ve ikinci ayın sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle ($p = 0,484$) birlikte tedavi öncesi ile tedavinin bitimi yani ikinci ayın sonu karşılaştırıldığında burada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olduğu görülmüştür. ($p = 0,009$)

İz sürme A testi için hata durumu arasında anlamlı fark gözlenmiştir. ($p = 0,012$)

İz sürme B testi için ise hem tedavi öncesi ile birinci ay sonundaki değerler, hem de birinci ay ile ikinci ay arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. ($p < 0,001$) Hata sayılarındaki değişim için de anlamlı bir ilişki görülmüştür. ($p = 0,027$). Tedavi ile değişen iz sürme testi A ve B formu hasta ve kontrol grubu değerleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Tedavi ile Değişen İz Sürme Testi A ve B Formu Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması				
	Ortalama (\pm SD)	Median (min-max)	<i>p</i>	Post-Hoc Analiz
İZSÜRMEA0	34 (\pm 21,7)	29 (17-120)	0,009*	İZSÜRMEA0-2: 0,008
İZSÜRMEA1	30,7 (\pm 20,7)	25 (15-115)		İZSÜRMEA1-2: 0,314
İZSÜRMEA2	26,7 (\pm 16,4)	23 (14-95)		İZSÜRMEA0-1: 0,484
HATAA0	0,6 (\pm 1,2)	0 (0-5)	0,012*	HATAA0-2: 0,484
HATAA1	0,3 (\pm 0,9)	0 (0-4)		HATAA1-2: 1
HATAA2	0,04 (\pm 0,2)	0 (0-1)		HATAA0-1: 0,906
İZSÜRMEB0	80 (\pm 40,5)	74 (41-240)	<0,001*	İZSÜRMEB0-2: <0,001
İZSÜRMEB1	63,8 (\pm 34,8)	54 (32-200)		İZSÜRMEB1-2: 0,045
İZSÜRMEB2	55,5 (\pm 37,7)	44 (30-210)		İZSÜRMEB0-1: 0,006
HATAB0	0,91 (\pm 1,7)	0 (0-7)	0,027*	HATAB0-2: 0,231
HATAB1	0,52 (\pm 0,9)	0 (0-3)		HATAB1-2: 1
	0,26 (\pm 0,9)	0 (0-4)		HATAB0-1: 1
* $p < 0,05$ Friedman Testi Post Hoc: Bonferroni düzeltmeli				
İZSÜRMEA0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi A Formu Puanları, İZSÜRMEB0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi A Formu Puanları, İZSÜRMEA1: Tedavide 4. hafta Sonunda İz Sürme Testi A Formu Puanları, İZSÜRMEB1: Tedavide 4. hafta Sonunda İz Sürme Testi B Formu Puanları, İZSÜRMEA2: Tedavide 8. hafta Sonunda İz Sürme Testi A Formu Puanları, İZSÜRMEB2: Tedavide 8. hafta Sonunda İz Sürme Testi B Formu Puanları, HATAA0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi A Formu Hata Sayısı, HATAB0: Tedavi Öncesi İz Sürme Testi B Formu Hata Sayısı, HATAA1: Tedavide 4. hafta Sonunda İz Sürme Testi A Formu Hata Sayısı, HATAB1: Tedavide 4. hafta Sonunda İz Sürme Testi B Formu Hata Sayısı, HATAA2: Tedavide 8. hafta Sonunda İz Sürme Testi A Formu Hata Sayısı, HATAB2: Tedavide 8. hafta Sonunda İz Sürme Testi B Formu Hata Sayısı				

4.6. BDNF ile Bilişsel Ölçeklerdeki Değişimin İncelenmesi

Tablo 22. rTMS Tedavisi ile BDNF Değerlerindeki Değişimin Sayı Menzili Testi İle Korelasyonu				
Spearman's rho		BDNF0	BDNF1	BDNF2
SMİLERİ0	r	0,033	-0,387	-0,280
	p	0,882	0,068	0,195
SMİLERİ1	r	0,0114	-0,559	-0,553
	p	0,959	0,005	0,006
SMİLERİ2	r	-0,119	-0,638	-0,652
	p	0,589	0,001	<0,001
SMGERİ0	r	-0,116	-0,484	-0,460
	p	0,598	0,019	0,027
SMGERİ1	r	-0,146	-0,447	-0,325
	p	0,507	0,032	0,130
SMGERİ2	r	-0,141	-0,423	-0,284
	p	0,522	0,044	0,190
SAYIMENZİL İ0	r	-0,029	-0,478	-0,392
	p	0,894	0,021	0,064
SAYIMENZİL İ1	r	-0,096	-0,557	-0,474
	p	0,662	0,006	0,022
SAYIMENZİL İ2	r	-0,141	-0,580	-0,518
	p	0,521	0,004	0,011

Anlamli olan koreasyonlar koyu renk ile belirtilmiştir.
r = Korelasyon katsayısı p = Anlamlılık değeri

rTMS tedavisiyle BDNF düzeyindeki değişimin sayı menzili testi ile korelasyonuna bakılacak olursa tedavide dördüncü haftanın sonunda bakılan kan BDNF düzeyi ile aynı gün yapılan sayı menzili testi toplam skor arasında negatif yönde, orta derecede, anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Aynı şekilde sayı menzili testi ileri ve geri alt ölçeklerinde de BDNF düzeyi ile negatif yönde, orta derecede, anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

rTMS tedavisinde sekizinci haftanın sonunda bakılan kan BDNF düzeyi ile aynı gün yapılan sayı menzili testi toplam skor arasında ilk dört haftanın sonunda olduğu gibi negatif yönde, orta derecede, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Sayı menzili testi ileri alt ölçeğinde de benzer şekilde sekizinci hafta sonunda negatif yönde, orta derecede, anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir.

rTMS tedavisi ile BDNF değerlerindeki değişimin sayı menzili testi ile korelasyon değerleri Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 23. rTMS Tedavisi ile BDNF Değerlerindeki Değişimin İz Sürme Testi İle Korelasyonu				
Spearman's rho		BDNF0	BDNF1	BDNF2
İZSÜRMEA0	r	-0,117	0,455*	0,255
	p	0,595	0,029	0,240
İZSÜRMEA1	r	0,099	0,461	0,229
	p	0,651	0,027	0,292
İZSÜRMEA2	r	0,102	0,353	0,174
	p	0,644	0,098	0,427
HATAA0	r	-0,202	0,102	0,002
	p	0,356	0,644	0,991
HATAA1	r	-0,082	0,148	0,153
	p	0,710	0,501	0,486
HATAA2	r	-0,225	-0,289	-0,257
	p	0,302	0,181	0,236
İZSÜRMEB0	r	-0,111	0,409	0,212
	p	0,613	0,053	0,330
İZSÜRMEB1	r	-0,230	0,323	0,346
	p	0,290	0,133	0,106
İZSÜRMEB2	r	-0,037	0,499	0,528
	p	0,866	0,015	0,009
HATAB0	r	0,028	0,243	0,089
	p	0,898	0,262	0,686
HATAB1	r	-0,322	0,287	0,189
	p	0,134	0,184	0,387
HATAB2	r	-0,156	0,389	0,264
	p	0,476	0,066	0,223

Anlamli olan koreasyonlar koyu renk ile belirtilmiştir. r = Koreasyon katsayısı p = Anlamlilik değeri

rTMS tedavisiyle BDNF düzeyindeki değişimin iz sürme testi ile korelasyonuna bakıldığında ise arada anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

rTMS tedavisi ile BDNF değerlerindeki değişimin iz sürme testi ile korelasyon değerleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

4.7. BDNF ve Sayı Menzili Testi Skorlarının Linear Regresyon Analizi İncelenmesi

Tablo 21’de görüldüğü gibi, yapılan basit doğrusal regresyon analizi sonucuna göre kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ($F = 5,749$, $p < 0,001$). Buna göre tedavinin dördüncü haftasının sonundaki BDNF düzeyindeki değişim aynı tarihte yapılan sayı menzili testi geri sayı menzili alt ölçeği skorundaki değişimin %21,5’ini açıklamaktadır ($R^2 = 0,215$). BDNF ile sayı menzili geri sayı menzili alt ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ($B = -0,465$, $t = -2,398$, $p < 0,001$). BDNF’deki 1 birimlik değişim geri sayı menzili alt ölçeği skorunu 0,407 birimlik azalmaya neden olmaktadır.

Bununla birlikte, tedavinin dördüncü haftasının sonundaki BDNF düzeyindeki değişim aynı tarihte yapılan sayı menzili testi skorundaki değişimin %31’ini açıklamaktadır ($R^2 = 0,310$). BDNF ile sayı menzili skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ($B = -0,557$, $t = -3,072$, $p < 0,001$). BDNF’deki 1 birimlik değişim geri sayı menzili alt ölçeği skorunu 0,891 birimlik azalmaya neden olmaktadır.

Tedavinin sekizinci haftasının sonundaki BDNF düzeyindeki değişim aynı tarihte yapılan ileri sayı menzili alt ölçeği skorundaki değişimin %31,2’sini açıklamaktadır ($R^2 = 0,312$). BDNF ile ileri sayı menzili alt ölçeği skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ($B = -0,558$, $t = -3,085$, $p < 0,001$). BDNF’deki 1 birimlik değişim geri sayı menzili alt ölçeği skorunu 0,601 birimlik azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte tedavinin sekizinci haftasının sonundaki BDNF düzeyindeki değişim aynı tarihte yapılan sayı menzili testi skorundaki değişimin %22,7’sini açıklamaktadır ($R^2 = 0,227$). BDNF ile sayı menzili testi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ($B = -0,477$, $t = -2,485$, $p < 0,001$). BDNF’deki 1 birimlik değişim geri sayı menzili alt ölçeği skorunu 0,601 birimlik azalmaya neden olmaktadır.

Sayı menzili skorları bağımlı değişken BDNF düzeyi bağımsız değişken şeklindeki lineer regresyon analizi sonuçları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. BDNF ve Sayı Menzili Testi Skorlarının Linear Regresyon Analizi İncelenmesi									
Değişkenler	r	p	R ²	F	p	B	β	t	p
SMGERİ1									
CONSTANT						6.921		9.204	<0,001
BDNF1	-0,464	0,013	0,215	5.749	0,026	-0,407	-0,464	-2,398	0,026
SAYIMENZİL1									
CONSTANT						15.522		12.073	<0,001
BDNF1	-0,557	0,003	0,310	9.435	0,006	-0,891	-0,557	-3,072	0,006
SMİLERİ2									
CONSTANT						9.972		9.834	<0,001
BDNF2	-0,558	0,003	0,312	9.519	0,006	-0,601	-0,558	-3,085	0,006
SAYIMENZİL2									
CONSTANT						16.667		9.282	<0,001
BDNF2	-0,477	0,011	0,227	6.176	0,021	-0,857	-0,477	-2,485	0,021

4.8. rTMS Tedaviyle İşlevsellikteki Değişim

Çalışmamızda işlevselliği değerlendirmek için WHODAS-2.0 ölçeğinin 12 maddeden oluşan kısa versiyonu kullanılmış olup “hiç” ve “aşırı” aralığında 1-5 puan şeklinde derecelendirme yapılmıştır. Ölçekte en az 12 puan alınabilirken en fazla 60 puan alınabilmektedir. Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi işlevsellik skoru 37,3 (± 8,1) olarak kontrol grubunun ise 13,1 (±1,3) şeklinde bulunmuştur. Hasta grubunda işlevselliğin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Hasta ve kontrol grubu değerleri Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tedavi ile hasta grubundaki işlevselliğin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeldiği görülmüştür. ($p < 0,001$). Tedavi ile değişen WHODAS işlevsellik ölçeği hasta grubu puanlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Tedavi ile Değişen WHODAS İşlevsellik Ölçeği Hasta Grubu Puanlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması				
	Ortalama (±SD)	Median (min-max)	p	Post-Hoc Analiz
WHODAS0	37,3 (±8,1)	40 (24-49)	<0,001*	WHODAS0-2: <0,001
WHODAS1	21,5 (±6,3)	22 (12-34)		WHODAS1-2: 0,117
WHODAS2	16,7 (±5,3)	15 (12-33)		WHODAS0-1: <0,001
*p < 0,05 Friedman Testi Post Hoc: Bonferroni düzeltmeli				
WHODAS0: Tedavi Öncesi WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanları, WHODAS1: Tedavinin 4. Haftasında WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanları WHODAS2: Tedavinin 8. Haftasında WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanları				

Tablo 25. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Analizi					
		WHODAS-0			U
		Ortalama (± SD)	Ortanca (min-max)	p	
WHODAS0	Hasta	37.3 (±8.1)	40 (24-49)	<0,001*	0
	Kontrol	13.1 (±1.3)	13 (12-16)		
*p < 0,05 U: Mann Whitney U Test					
WHODAS0: Tedavi Öncesi WHODAS İşlevsellik Ölçeği Puanları					

4.9. rTMS ile PUKİ Skorlarındaki Değişim

Çalışmamıza uyku kalitesini belirlemek için kullandığımız 0-21 arasında puanlanan PUKİ ölçeğinde kesme puanı 5 olarak belirlenmiş olup puan arttıkça uyku kalitesinde azalma olduğu anlaşılmaktadır. Tedavi öncesi hasta grubunun ortalama PUKİ puanı 10 (± 3,5) iken kontrol grubunda 1,84 (± 1,82) olarak bulunmuştur. Burada hasta grubunun uyku kalitesinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğu görülmektedir. (p < 0,001) rTMS tedavisine başlanmadan önce PUKİ puanlarının hasta-kontrol grubu karşılaştırması ve tedavi ile değişimin karşılaştırılma değerleri Tablo 26'da verilmiştir.

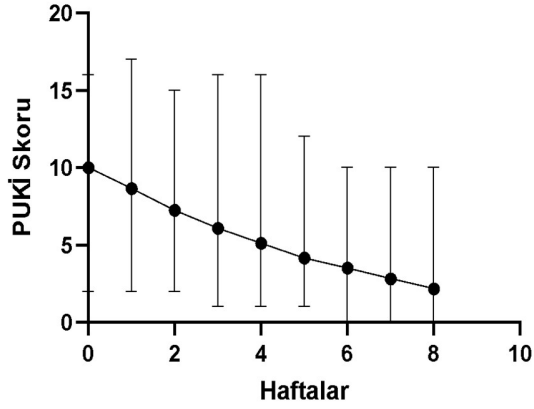
Tablo 26. rTMS Tedavisine Başlanmadan Önce PUKİ Puanlarının Hasta-Kontrol Grubu Karşılaştırması ve Tedavi ile Değişimin Karşılaştırılması					
		PUKİ0			U
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	<i>p</i>	
PUKİ0	Hasta	10 (\pm 3.5)	10 (2-16)	<0,001*	13
	Kontrol	1,84 (\pm 1,82)	2 (0-6)		
* <i>p</i> < 0,05 U: Mann Whitney U Test					
		Ortalama (\pm SD)	Ortanca (min-max)	<i>p</i>	Post-Hoc Analiz
PUKİ0		10 (\pm 3,5)	10 (2-16)	<0,001*	PUKİ0-2: 0,001
PUKİ4		5,1 (\pm 3,2)	5 (1-16)		PUKİ1-2: 0,001
PUKİ8		2,2 (\pm 2,6)	2 (0-10)		PUKİ0-1: 0,012
* <i>p</i> < 0,05 Repeated Measures Sample Test Post Hoc Analiz: Bonferroni düzeltilmeli PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, PUKİ0: Tedavi Öncesi PUKİ Puanları, PUKİ4: Tedavinin 4. Haftasında PUKİ Puanları, PUKİ8: Tedavinin 8. Haftasında PUKİ Puanları					

Hasta grubunda tedavi öncesi PUKİ skoru 10 (\pm 3,5) iken birinci ay sonunda 5,1 (\pm 3,2) puana düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,012$). İdame tedavisinin ardından ikinci ay PUKİ skoru 2,2 olarak bulunmuş olup bu değişim de istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,001$)

Tedaviyle PUKİ skorundaki haftalık değişim, ortalama değer, en düşük ve en yüksek değerler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Grafik 3. rTMS Tedavisi ile PUKİ Skorunun Haftalık Değişimi

rTMS Tedavisi İle PUKİ Skorunun Haftalık Değişimi



Tablo 27. PUKİ Skorlarının Haftalık Değişimi

PUKİ	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
PUKİ0	23	2	16	10	3.51
PUKİ1	23	2	17	8.65	3.36
PUKİ2	23	2	15	7.26	3.13
PUKİ3	23	1	16	6.08	3.18
PUKİ4	23	1	16	5.13	3.23
PUKİ5	23	1	12	4.17	2.49
PUKİ6	23	0	10	3.52	2.71
PUKİ7	23	0	10	2.82	2.88
PUKİ8	23	0	10	2.17	2.60

PUKİ0: Tedaviye başlamadan önceki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ1: Birinci haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Puanı, PUKİ2: İkinci haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ3: Üçüncü haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ4: Dördüncü haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ5: Beşinci haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ6: Altıncı haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ7: Yedinci haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı, PUKİ8: Sekizinci haftanın sonundaki Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanı.

5. TARTIŞMA:

Bu çalışmada depresyon hastalarında rutin ve idame rTMS'nin monoterapi olarak BDNF, TNF- α , IL-1 β ve serum nöroaktif steroid düzeylerine etkisinin ve tüm bu biyobelirteçlerdeki değişimin dikkat başta olmak üzere bilişsel fonksiyonlarla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Alanyazında rTMS ile adı geçen biyobelirteçlerin ilişkisinin incelendiği çalışmalar var olsa da bu çalışma, ulaşabildiğimiz kadarıyla idame tedavi ile izlem sonrası uzun süreli etkinin de değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bunun yanında çalışmamız, rTMS ile BDNF, nöroaktif steroidler, TNF- α ve IL-1 β ilişkisinin beraber değerlendirildiği ve bunların bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirildiği ilk çalışma olup hastalara rTMS monoterapi olarak uygulanmıştır. Hasta grubu çalışmaya dahil edilirken mevcut biyobelirteçlerdeki değişimin olabildiğince az etkilenmesi amacıyla en az bir haftadır farmakoterapi almayan ve sigara/alkol kullanımı olmayan hastalar seçilmiş olup, aynı özellikleri haiz kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmıştır. Bununla birlikte rTMS'nin nöroaktif steroidlerle ilişkisini incelendiği için hasta ve kontrol grubundan sabah 08.00 – 09.00 arasında, ve kadınlardan menstrual döngünün ilk üç günü içinde kan alımı yapılması nedeniyle bu anlamda da alanyazındaki sınırlı çalışmalardan biridir. Çalışmamızda hastaların bir kısmında yan etki olarak baş ağrısı görülmekle birlikte hiçbir hasta tedaviyi yan etkilerden dolayı bırakmamıştır. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi olarak benzer eşleştirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, MDB hastalarında monoterapi rTMS tedavisiyle BDNF ve allopregnanolon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ve bununla birlikte TNF- α , IL-1 β , DHEA ve DHEA-S seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Dikkat başta olmak üzere yürütücü işlevler ile ilgili fikir veren testler olan İz Sürme testi ve Sayı Menzili testi puanlarının da tedaviyle birlikte olumlu yönde değiştiği görülmüştür. Özellikle BDNF düzeyleri ile Sayı Menzili testi arasında hem 4. haftanın sonunda hem de 8. haftanın sonunda olumlu yönde, orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

5.1. Depresif Belirtilerdeki Değişim

Çalışmamızda rTMS tedavisinin depresyona etkinliğini değerlendirmek için HDDÖ'de yanıt başlangıç puanında %50 azalma, remisyona ise HDDÖ < 7 olarak kabul edilmiştir [237]. Dördüncü hafta tedavi bittiğinde 23 hastadan 6 tanesinde (%26) HDDÖ skoru 7 puanın altına inmiş ve remisyona ulaşmışken, 15 tanesinde (%65) ise HDDÖ puanı %50 azalmış yani yanıt gözlenmiştir. Sekizinci hafta sonrası rTMS tedavisi idame dahil tamamen bittiğinde, 16 hastanın (%69,5) HDDÖ puanının 7'nin altında olduğu yani remisyona ulaştığı görülmekle birlikte 20 tanesinde (%87) ise HDDÖ puanı %50 azalmış yani tedaviden yanıt alınmıştır.

Alanyazında antidepresan tedavisine rTMS eklenen bir çalışmada 4. haftada yanıt %95,5 iken, remisyon oranı %68,2 olarak bulunmuştur [238]. Tedaviye dirençli depresyon hastalarının dahil edildiği bir randomize kontrollü çalışmada monoterapi rTMS tedavisinde 4. hafta sonunda yanıt oranı %19,4 iken remisyon oranı %9 olarak bulunmuş olup aynı çalışmada 6. hafta sonunda yanıt oranı %24,5 remisyon oranı %17,4 olarak sonuçlanmıştır [239]. Tedaviye dirençli hastaların dahil edildiği farmakoterapiye ek tedavi olarak rTMS uygulanan bir çalışmada 4. hafta sonunda yanıt oranı %84 remisyon oranı ise %60 olarak bulunmuştur [240]. Tedaviye direnç açısından karma özellikler gösteren bir hasta grubuyla yapılan çalışmada 2. hafta sonunda tedaviye yanıt oranının %34,2 olduğu görülmüştür [241].

Alanyazından anlaşılacağı üzere rTMS tedavisinin depresyondaki etkinliğiyle alakalı tutarlı olmayan sonuçlara ulaşıldığı gözlenmektedir. Bu durumun nedenlerine bakıldığında, temel olarak çalışma dizaynlarının farklı olması, bazı çalışmalarda monoterapi rTMS kullanılırken bazılarında rTMS'nin farmakoterapiye ek olarak uygulanması, seçilen hasta grubunun kimi çalışmalarda tedaviye dirençli vakalardan oluşması, uygulama şeklinin bilateral ya da unilateral olması, yüksek ya da düşük frekans ile uygulanması, uygulama süresinin farklılığı gibi durumlar etken olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda rTMS tedavisinde 4. hafta sonunda remisyon oranının görece düşük iken, 8. hafta sonunda alanyazındaki verilerle örtüşmesi monoterapinin etkinliğinin farmakoterapiye ek olarak rTMS uygulamasına göre daha geç başladığını düşündürülebilir. Çalışmamızda 8. hafta sonunda rTMS'ye yanıt oranının 4. haftaya kıyasla daha yüksek olması, seçilen hasta grubunun tedaviye dirençli bir grup olmasa da karma bir grup olmasına bağlanabilir.

5.2. Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişim

Çalışmamızda rTMS tedavisi öncesi 4. hafta sonunda ve 8. hafta sonunda serum nöroaktif steroid düzeylerindeki değişim incelenmiş olup allopregnanolon düzeyinin her iki cinsiyet için anlamlı şekilde artmış olduğu DHEA ve DHEA-S seviyesinin ise erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür.

Daha önceki çalışmalarda azalmış allopregnanolon düzeyinin depresyonla ilişkilendirildiği görülmekte, özellikle postpartum depresyonun fizyopatolojisinde rol aldığı düşünülmektedir [242]. MDB hastalarında serum ve BOS'da allopregnanolon düzeylerinin azalmış olduğu ve tedaviyle yükseldiği gösterilmiştir [8, 42, 43].

Allopregnanolonun duygunun düzenlenmesi üzerindeki etkisini daha fazla araştırmak için fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları da yapılmıştır. Bir çalışmada hastalara 400 mg/gün pregnanolon ve plasebo verilmiş olup pregnanolon verilen grubun fMRI görüntülemesinde amigdala ve insulada aktivitenin azaldığı görülürken medial prefrontal kortekste aktivite artışı olduğu gözlenmiştir. Medial prefrontal korteksin GABA-A reseptörleri bakımından zengin olması allopregnanolonun olası etkinliğini açıklamaktadır [243]. Çalışmamızda allopregnanolonun tedaviyle artışı rTMS tedavisinin etki mekanizmasında nöroaktif steroidler düzeyinde de bir değişiklik yaparak bu yolak üzerinden MDB'nin sağaltımına katkı sağladığı düşünülebilir.

Önceki çalışmalara bakıldığında farmakolojik tedaviyle DHEA-S düzeylerinde değişim olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte [8, 9, 42], aralarında rTMS'nin de bulunduğu farmakolojik olmayan tedavi yöntemleriyle iyileşen hastalarda nöroaktif steroid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür [14, 242, 244, 245]. Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada rTMS tedavisi ile kortizol, DHEA ve DHEA-S düzeylerindeki değişim incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir [246]. Bir başka çalışmada EKT'nin erkeklerde DHEA-S düzeylerini değiştirmedeği fakat kadınlarda arttırdığı bulunmuşken [137], diğer bir çalışmada ise kadınlarda EKT sonrası DHEA-S düzeylerinin azalmış olduğu görülmüştür [11]. Bazı çalışmalarda ise, özellikle yaşlı hastalarda DHEA-S düzeyinin düşüklüğünün, depresif belirti şiddetinde artma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [247]. Tüm bu sonuçlardan anlaşıldığı gibi DHEA-S değerinin antidepresan tedaviyle değişimi üzerine alanyazında birçok farklı çalışma sonuçları bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları tutarlılık göstermemektedir. Bizim

çalışmamızda DHEA-S düzeylerinin MDB hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek olması düşük DHEA-S düzeylerinin depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu iddiasıyla çelişmektedir [247, 248]. Bunun nedeni adı geçen çalışmalarda hasta popülasyonunun yaşlılardan oluşması bizim hasta grubumuzun ise göre genç hastalardan oluşması olabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında bazal DHEA düzeyleri anlamlı şekilde farklı bulunmuş olup ($p < 0,001$) bunun yanında tedaviyle birlikte serum DHEA düzeylerinde erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğu görülmüştür. ($p = 0,015$) Geçmiş çalışmalar, depresyon hastalarında serum DHEA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir [15]. Bu nedenle antidepresan tedaviyle serum DHEA düzeyinin azalması beklentisi mevcut verilerle uyumlu olacaktır. Çalışmamızda bu doğrultuda erkek hastalarda DHEA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma bulunmuşken, kadın grubunda herhangi bir anlamlı değişikliğin olmaması nöroaktif steroidlerin menstruasyondan etkilenmesi ve bu konuda ideal bir standardizasyon sağlanamaması nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda rTMS tedavisiyle östrojen, progesteron ve testosteron düzeyleri artmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Östrojen düzeyindeki değişime bakıldığında 4. hafta sonunda artmış olduğu ve 8. hafta sonunda artışın devam ettiği görülmüştür. Progesteron ve testosteron düzeylerinde ise 4. hafta sonunda azalma olduğu fakat 8. hafta sonunda artış olduğu gözlenmiştir. İlk dört hafta her gün rTMS uygulanması, ikinci dört hafta haftada bir idame uygulandığı göz önüne alındığında buradaki artışın rTMS kaynaklı olamayacağı başka nedenlere bağlı olduğu düşünülebilir. Öte yandan tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada serum östrojen, progesteron ve testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

EKT öncesi ve sonrası progesteron, östrojen ve testosteron değerlerindeki değişimin incelendiği bir çalışmada söz konusu hormonlarda artış olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür [11]. Bir başka çalışmada depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin bazal kan progesteron düzeyleri karşılaştırılmış olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır [249].

Alanyazında depresyondaki erkeklerin serum testosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildiren ve testosteron replasmanının depresif belirtileri azalttığını bildiren çalışmalar olduğu gibi [250-252] tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur [253]. Depresyondaki kadınlarda testosteron düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi [249, 254] depresif belirtilerle testosteron düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren

çalışmalar da mevcuttur [248]. Çalışmamızda her üç gonadal steroid düzeyinin de kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark olmaması ve tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmemeleri bizim hasta grubumuz için rTMS tedavisinin antidepresan etkinliğinin söz konusu hormonların aracılığı ile etkinlik göstermediğini ifade ediyor olabilir. Diğer yandan tedaviyle bir artış olması fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması örneklemimizin küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş örneklerle benzer çalışmaların tekrarlanması bu konuda daha net bilgilere ulaşılmasını kolaylaştıracaktır.

5.3. BDNF Düzeylerindeki Değişim

Çalışmamızda rTMS tedavisi öncesi hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum BDNF düzeyleri bakımından karşılaştırılması sonucunda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde BDNF düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bunun yanında rTMS tedavisiyle birlikte hasta grubunda serum BDNF düzeylerindeki artışın, hem 4. hafta sonunda ($p < 0,001$) hem de 8. hafta sonunda anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Tedavi sonrasında hastaların serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerdeki düzeylere yaklaşmakla birlikte aradaki farkın tedavi sonunda dahi istatistiksel olarak anlamlı olma durumunu koruduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

Depresyon hastalarından alınan post-mortem örneklerin analizinde BDNF düzeyinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte [65, 66], intihar sonucu ölen hastaların post-mortem incelemesinde antidepresan tedavi almayan depresyon hastalarının BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi alan gruba karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azalmış olduğu görülmüştür. Bunun yanında antidepresan tedavi alan grubun sağlıklı kontrollerle benzer şekilde BDNF düzeyleri olduğu bulunmuştur [68]. Yapılan bir diğer çalışmadan antidepresan tedavi ile depresyon hastalarında BDNF düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur [67]. MDB hastalarında BDNF düzeylerini inceleyen meta-analiz çalışmalarında da serum BDNF düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüştür [69, 70]. Biz de, daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak depresyon hastalarında BDNF düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük saptadık. Bu bağlamda rTMS tedavisine dahil ettiğimiz hasta grubunda depresyonun etyolojisinde nörotrofik hipotezi destekleyen şekilde, antidepresan tedaviyle BDNF düzeyi değişimini incelemeye uygun bir hasta grubu olduğu şeklinde yorum yapılabilecektir.

Alanyazında rTMS tedavisiyle BDNF düzeylerindeki değişimleri inceleyen çalışmalar mevcuttur. Tedaviye dirençli depresyon hastalarının dahil edildiği 2006 tarihli bir çalışmada 16 hastaya 5 seans rTMS uygulaması sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuşken [219], aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada 14 hastaya 10 seans rTMS uygulaması sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı bir artış gösterilmemiştir [255]. Bunun nedeni çalışmalarda uygulanan rTMS protokollerinin farklı olması ve o yıllarda henüz standardize edilmemiş olması olabileceği gibi BDNF düzeyine ne zaman bakıldığı da etkileyen faktörler arasında olabilir. Yaşlı hastaların dahil edildiği 2019 yılında yapılan bir çalışmada 29 hastaya FDA tarafından onaylanmış rTMS protokolü uygulanmış olup BDNF'nin anlamlı şekilde artmış olduğu görülmüştür [12]. Bir diğer çalışmada 26 depresyon hastasına 20 seans rTMS uygulanmış ve tedavinin tamamlanmasından iki hafta sonraki ölçümlere göre tüm hastaların BDNF düzeylerinde artış olmuş, tedaviye yanıt veren ve remisyona giren hastalarda ise BDNF düzeylerindeki artışın anlamlı olduğu görülmüştür [218]. rTMS etkinliğinin, tedavi bitiminde de devam ettiği, nöromodulasyonun plastisite üzerindeki etkisiyle BDNF düzeylerindeki değişimin sürdüğü düşünülebilir. Bizim alışmamızda hem ardarda rTMS seansları sonunda hem de ikinci ay yani idame tedavisi sonunda bakılan BDNF düzeylerinde benzer oranda artış olması, rTMS'nin hem akut etkisinin hem de tedavi sonrası etkinliğini koruduğunun göstergesi olabilir.

Brunoni ve arkadaşlarının rTMS ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir meta-analizde BDNF düzeyinin rTMS uygulama sıklığı, frekansı, unilateral, bilateral uygulama şekli gibi parametrelerden etkilendiği bildirilmiştir. Aynı meta-analizde geniş örneklem sayılı çalışmaların yapılması, BDNF lümünün tedaviye başladıktan sonra 4-6. hafta bakılması gerekliliği, sham kontrol grubu kullanılması, ilaç kullanmayan hasta grubunda yapılması önerilmiştir [256]. Bizim alışmamızda alanyazınla uyumlu bir örneklem büyüklüğü olduğu görülmekle birlikte, BDNF lümü hem tedavi öncesi hem rutin rTMS uygulaması sonrası hem de idame rTMS uygulaması sonrasında bakılmış olup bu yönüyle bu konuda yapılmış diğer çalışmalardan olumlu yönde ayrışmaktadır. İlaç kullanmayan hasta grubunun seçilmesi çalışmamızın diyaznındaki olumlu yönlerden birisidir. Bununla birlikte çalışmamızda sham kontrol grubu olmaması bir eksiklik olarak düşünülmekle birlikte 8 coil şeklindeki rTMS tedavisinde ideal bir sham grubu oluşturulma ihtimali tartışmalıdır. Bunun nedeni rTMS uygulaması esnasında hem ses, hem intrakraniyal bir uyarı hem de kafa derisinde rTMS atımı tarafından oluşturulan his etken olarak değerlendirilebilir. Sham kontrollü çalışmalarda ise

intrakraniyal uyarı hedeflenen şekilde olmamakla birlikte sadece ses mevcut olup kafa derisindeki dokunma hissi oluşturulamamaktadır. Bu nedenle derin dTMS'de sham grubu uygulanabilir olmakla birlikte F8 coil kullanılan konservatif rTMS'de ideal bir sham grubu oluşturmanın mümkün olmadığı tartışılmaktadır.

5.4. TNF- α , IL-1 β Düzeylerindeki Değişim

Çalışmamızda rTMS tedavisiyle hem TNF- α hem de IL-1 β düzeylerinin 8. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. TNF- α düzeyleri hem 4. hafta sonunda tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmış, hem de 4. haftadan 8. haftaya kadar yapılan idame rTMS tedavisi sürecinde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaya devam etmiştir. IL-1 β düzeyi ise ilk 4 hafta tedavi süresince azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte 4. haftadan 8. haftaya kadar olan tedavi sürecinde azalmaya devam etmiş ve bu süreçteki azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Alanyazında TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki değişimin incelendiği çok sayıda araştırma mevcuttur. Son dönemde yapılan bir meta-analizde depresyon hastalarında fluoksetin tedavisi sonrası serum TNF- α düzeylerinin azaldığı görülmüştür [257]. Bununla birlikte serum IL-1 β ve TNF- α düzeyleri depresyon döneminde yükselmekte olduğu ve tedaviyle serum düzeyleri azalmaktaysa da bazen normal düzeylere inmeyebileceği sonucuna ulaşılan çalışmalar da mevcuttur. [258, 259]. Birçok enflamatuar belirtecin dahil edildiği daha geniş ölçekli bir meta-analizde ise biyobelirteçlerin çoğunluğunda anlamlı bir değişiklik olmamış olup tedaviye yanıt verenlerde TNF- α düzeylerindeki azalmanın anlamlı olduğu gösterilmiştir [260].

Nöromodulasyon çalışmalarına bakılacak olursa, yaşlı hastaların dahil edildiği bir çalışmada bir ay boyunca 20 seans rTMS tedavisinin, tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla depresif semptomlarda, plazma IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açtığı görülmüştür [12]. Bir elektro-akupunktur çalışmasında depresif hastalarda sabah plazma TNF- α düzeylerinin önemli ölçüde artmış olduğu, ancak sabah plazma IFN- γ , IL 1 β , IL-4 veya IL-10 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür [261]. Derin beyin uyarımı yöntemiyle yapılan hayvan çalışmalarında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğu görülmüştür [262, 263]. Konvülsif olmayan nörostimülasyon müdahalelerinin, çoğunda hastalarda yan etki riskinin düşük olduğu ve bu müdahalelerin HPA eksenini ve immun sistemi modüle etme

olasılığını kolaylaştırdığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, proinflatuar sitokinlerin tedavi yanıtını tahmin etmek ve takip etmek için kullanılabilir depresyon biyobelirteçleri olarak mevcut çalışmaların öncü olabileceği ifade edilmiştir [264].

Çalışmamızda TNF- α düzeyinin hızlı bir şekilde rTMS tedavisiyle azalmaya başlarken IL-1 β düzeylerindeki azalmanın özellikle 4. ve 8. hafta arasında olması, IL-1 β 'nın biyobelirteç olarak LTP ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle daha uzun süre sonra mevcut değişimin görülmüş olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

5.5. rTMS, BDNF ve Bilişsel Fonksiyonlar

Çalışmamızda karmaşık dikkat, çalışma belleği ve planlama gibi yürütücü işlevleri değerlendiren İz Sürme testlerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında A testi için hasta grubu daha yüksek puan almakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendiren B testi için iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır . Burada A testi için aradaki farkın anlamlı olmaması testin basit dikkati ölçüp hasta grubumuzda basit dikkatin ileri derecede bozulmamış olmasına bağlanabilir. Bunun yanında, gruplar arasında bir fark olup bunun istatistiksel olarak anlamlı olmaması ise örneklemimizin küçüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkmış bir sonuç olabilir. Tüm bunlara ilaveten, depresyonda karmaşık dikkatin, dikkatin sürdürülmesinin daha ciddi düzeyde bozulmuş olduğu, bu nedenle iz sürme testi B formunda bu farkın anlamlı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Basit dikkat ya da anlık bellek performansını değerlendirmek için kullanılan bir dikkat testi olan Sayı Menzili testi puanlarında ise hasta ve kontrol grupları arasında hem ileri sayı menzili hem geri sayı menzili alt ölçeklerinde hem de toplam puan için değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

rTMS tedavisiyle bilişsel ölçek puanlarındaki değişime bakıldığında ise sayı menzili testi puanlarında 4. hafta sonunda anlamlı şekilde artma olduğu, fakat 4. haftadan 8. haftaya kadar olan idame tedavisi sonunda artış devam etse de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde ileri sayı menzili ölçeği puanlarındaki değişim de 4. hafta sonunda anlamlıyken, 4. haftadan 8. haftaya kadar olan değişim artış devam etmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Geri sayı menzili alt ölçeğinde de durumun benzer şekilde 4. hafta sonunda

artışın anlamlı olduğu 4. haftadan 8. haftaya kadar olan artışın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Burada sayı menzili testinin rTMS tedavisine erken dönemde yanıt vermesi frontal korteksin dikkat başta olmak üzere yürütücü işlevler ile ilişkili olması ve bu işlevlerdeki bozulmanın DLDPFK'daki hipoaktivasyona bağlı olduğu düşünülürse rTMS'nin uygulama yeri itibarıyla doğrudan DLDPFK'ya hedef alması buradaki hızlı düzelmenin rTMS'nin direk müdahalesine bağlanabilir [265].

İz sürme testi A formu için 8. haftanın sonunda testi bitirme süresi tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı. Bunun yanında test süresince yapılan hata miktarındaki azalmada da anlamlı bir farklılık mevcuttu. İz sürme testi B formunda tedavi bitiminde testi bitirme süresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte hem tedavi başlangıcından 4. haftanın sonuna kadar, hem de 4. haftadan 8. hafta sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğu görülmüştür. Alanyazında depresyonu olan hastalarda rTMS uygulamasının Stroop testi başta olmak üzere bilişsel performans ölçeklerinde alınan puanı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [266-268]. Çalışmamızda alanyazın ile uyumlu bir şekilde rTMS'nin DLDPFK'ya uygulanması sonrası nörobilişsel işlevlerde ve bellek fonksiyonlarında iyileşme olduğu görülmüştür [265, 269]. Bunun nedeni depresyon nedeniyle bozulmuş olan yürütücü işlevlerin depresyonun tedavisine sekonder olarak düzelmiş olabileceği gibi yüksek frekansla uygulanan rTMS'nin bilişsel fonksiyonlar için temel anatomik yer olan DLDPFK'daki aktivite artırıcı doğrudan etkisi de olabilir.

rTMS'nin nörobilişsel semptomlara etkisini gösteren, depresyon, şizofreni, DEHB, hafif bilişsel bozukluk ve demans hasta gruplarında yapılan çalışmalar mevcuttur [270, 271]. DLDPFK'daki hipoaktivite hem psikozlardaki negatif semptomlarla hem de bilişsel defisit ile ilişkilidir. rTMS'nin şizofreni hastalarında negatif semptomları hafifletici bir etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [272, 273]. 2018 yılında yapılan 52 bipolar bozukluk hastasının ötimik dönemde dahil edildiği bir çalışmada hastalara 25,000 atım ile yüksek frekanslı rTMS sol DLDPFK'ya uygulanmış olup çalışma belleği ve işleme hızında anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür [274]. Bu da bizim çalışmamızdaki İz Sürme testindeki tedaviyle olumlu yönde anlamlı değişiklik görülmesiyle örtüşen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında dirençli depresyon hastalarında yapılan randomize sham kontrollü, çift kör bir çalışmada rTMS'nin epizodik bellek kalitesini arttırdığı, buna ilaveten başlangıçta epizodik bellek işlevselliği daha kötü olan hastaların tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür [275].

Bununla birlikte alanyazında rTMS ve EKT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda EKT sonrası anterograd veya retrograd amnezi gelişebileceği fakat rTMS'de böyle bir yan etki varlığından söz edilemeyeceği bildirilmiştir [276, 277].

Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri ile iz sürme ve sayı menzili testleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Yapılan korelasyon analizinde hem 4. haftada hem de 8. haftada bakılan BDNF düzeyleri ile sayı menzili puanları arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu görüldü. İz Sürme testi puanları ile BDNF arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı. Alanyazında depresyon hastalarında nöropsikolojik testlerle BDNF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte [278] yapılan bir çalışmada BDNF düzeyleri ile İz Sürme testi B formu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür [279]. Bizim çalışmamızda benzer bir sonuca ulaşamamasının örneklem boyutu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında çalışmamızda sayı menzili puanları ile korelasyon bulunması çalışma belleği ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi destekleyen bir veri olarak yorumlanabilir.

5.6. Diğer Değerlendirmeler

Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun PUKİ skorları arasında anlamlı fark vardı. Depresyonda uyku ile ilişkili sorunlar olması beklenen bir durumdur. rTMS tedavisi ile PUKİ puanları hem ilk 4 haftalık tedavi sonunda hem de ikinci 4 haftalık idame tedavisi sonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Bu, rTMS'nin depresyon tedavisindeki etkisine ikincil olarak uyku bozukluklarının düzelmesi olarak değerlendirilebileceği gibi rTMS'nin doğrudan etkisi ile de açıklanabilir. rTMS çalışmalarında, uyku veya bilişsel etkiler ayrı ayrı incelenmiş, bunları birbirine bağlamadan, uyanık durumda uygulanan TMS'nin, bilişsel performansı iyileştirdiği görülmüştür [280]. Örneğin, orta hat parietal bölgeye uygulanan 5 Hz'de rTMS, genç yetişkinlerde sham TMS ile karşılaştırıldığında çalışma belleğini geliştirdiği görülmüştür [281]. Üst oksipital bölge üzerinde 5 Hz'de rTMS ile stimülasyonun, 1 veya 2 günlük uyku deprivasyonundan sonra çalışma belleğini iyileştirdiği görülmüştür [282]. rTMS'nin bilişsel işlevleri geliştirmesinde potansiyel mekanizma olarak anıların transferini kolaylaştırdığı, bu etkinin korteks ise limbik yapılar arasındaki nöronal ağlarda aktivite artışı ile meydana geldiği düşünülmektedir. rTMS ile yüksek frekansta uyarımın uyarılmış kortikal ağlar ile hipokampus arasındaki işlevsel bağlantıyı artırıyor olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. rTMS'nin yavaş dalga

aktivitesini lokal ya da geniş çapta etkileyip geliştirebildiği ve bilişsel işlevleri iyileştirebildiği bilinmekle birlikte bellek üzerindeki etkilerinin uyku ile bağlantılı olup olmadığı açık değildir [283].

Bunun yanında çalışmamızda hasta grubunun işlevselliğinin rTMS tedavisiyle hastaların işlevsellikteki değişimleri ilk 4 hafta içinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olup ikinci 4 hafta değişim devam etmiş fakat anlamlılığını yitirmiştir. Bunun nedeni hastaların büyük çoğunluğunun zaten ilk 4 hafta içinde ciddi bir işlevsellik kazanmış olması olabilir.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırmanın çeşitli kısıtlılıklarının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneklemimizin görece küçük olması en başta sayılabilecek kısıtlılıklardan biridir (n=23). Bir diğer kısıtlılık çalışmamızda sham kontrol grubunun olmamasıdır. F8 coil şeklindeki rTMS tedavisinde ideal bir sham grubu oluşturulma ihtimalinin tartışmalı olduğu söylenebilir. Bunun nedeni rTMS uygulaması esnasında hem ses, hem intrakraniyal bir uyarı hem de kafa derisinde rTMS atımı tarafından oluşturulan hissin etken olarak değerlendirilmesidir. Sham kontrollü çalışmalarda ise intrakraniyal uyarı hedeflenen şekilde olmamakla birlikte sadece ses mevcut olup kafa derisindeki dokunma hissi oluşturulamamaktadır. Bu nedenle derin dTMS’de sham grubu uygulanabilir olmakla birlikte F8 coil kullanılan konservatif rTMS’de ideal bir sham grubu oluşturmanın mümkün olup-olmadığı tartışmalıdır. Bir başka kısıtlılık kontrol grubunda da 8 hafta ara ile iki kere biyobelirteç düzeylerine bakılmamış olmasıdır. Kısıtlılıklarımızdan bir diğeri kadın hastalarda nöroaktif steroid düzeylerindeki değişimin anlamsız olması her ne kadar nöroaktif steroid değerlerini standardize etmek için menstrual siklusun ilk 3 gününde kan alım işlemi yapılmış olsa da yöntemin bu kısmında menstrüasyon durumu bilgisinin hastaların beyanına göre alınması nedeniyle olası yanlış veriler sonuçları etkilemiş olabilir.

Bir diğer kısıtlılık, katılımcıları bilişsel açıdan değerlendiren ölçeklerin sınırlı alanlardaki işlevleri değerlendiriyor olmasıdır. Çalışmamızda kullanılan nörokognitif testlerde tedavi sonrası öğrenme etkisinin dışlanması sayılabılırse de, seçmiş olduğumuz testler özellikle öğrenme ile performansın arttırılabileceği testler değildir. Anlık bellek ve çalışma belleği, dikkat ile ilgili ölçüm

yapıldığından nörokognitif değerlendirmenin sonuçlarına önemli bir etkisinin olmayacağı düşünülebilir.

Çalışmanın güçlü yönlerine bakılacak olursa nöroaktif steroid düzeylerinde standardizasyonu sağlamak amacıyla her katılımcıdan saat sabah 08.00-09.00 arası kan alınması ve kadın hastalarda menstrual sıklısten daha az etkilenmesi için foliküler fazda kan alınması, bunun yanında çalışma grubunun ilaç kullanımı olmayan, sigara içmeyen hasta ve kontrollerden oluşması kanda bakılan biyobelirteçler için olabildiğince dış etkilerin önlenmesi alanyazıdaki diğer çalışmalara göre güçlü yönlerimiz arasında sayılabilir.

6. SONUÇ:

Çalışmamızda rTMS'nin MDB hastalarında etkili olduğu görülmüştür. Bu etki, nöroaktif steroidlerdeki özellikle de ALLO, DHEA ve DHEA-S düzeylerindeki değişim ile ilişkilendirilebileceği gibi, serum BDNF düzeylerinin artmasının bir sonucu olarak da ortaya çıkmış olabilir. Bu bağlamda bulgularımız, MDB'deki düzelmelerin hem nöroendokrin hem de nörotrofin süreçlerinin birlikte oluşturdukları etkinin sonucu olduğunu desteklemektedir. Diğer yandan TNF- α ve IL-1 β düzeylerindeki değişim mevcut antidepresan etkide immünolojik bir değişimin de katkısının olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte mevcut biyobelirteçlerdeki değişimin bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmesi rTMS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceğini daha geniş alanda ölçüm yapan bilişsel ölçeklerle benzer çalışmaların yapılmasının bu konunun netlik kazanmasına katkı sağlayacağı ve daha geniş hasta gruplarıyla, daha ayrıntılı bilişsel ölçekler kullanılarak sham kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

KAYNAKÇA:

1. Kılıç, F., *Sosyal Boyutuyla Depresyon*. 2018.
2. Öztürk, M. and A. Uluşahin, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (10. Basım)*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2015.
3. Olchanski, N., et al., *The economic burden of treatment-resistant depression*. *Clinical therapeutics*, 2013. **35**(4): p. 512-522.
4. Kupfer, D.J., E. Frank, and M.L. Phillips, *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives*. *The Lancet*, 2012. **379**(9820): p. 1045-1055.
5. Pogarell, O., et al., *Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study*. *Journal of psychiatric research*, 2006. **40**(4): p. 307-314.
6. Lennon, S. and M. Stokes, *Pocketbook of Neurological Physiotherapy E-Book*. 2008: Elsevier Health Sciences.
7. van Broekhoven, F. and R.J. Verkes, *Neurosteroids in depression: a review*. *Psychopharmacology*, 2003. **165**(2): p. 97-110.
8. Romeo, E., et al., *Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression*. *American Journal of Psychiatry*, 1998. **155**(7): p. 910-913.
9. Uzunova, V., et al., *Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat*. *European journal of pharmacology*, 2004. **486**(1): p. 31-34.
10. Longone, P., et al., *The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders*. *Neurochemistry international*, 2008. **52**(4-5): p. 596-601.
11. Turan, Ş., et al., *Effects of electroconvulsive therapy on plasma levels of neuroactive steroids in inpatients with major depression*. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 2014. **18**(4): p. 261-264.
12. Zhao, X., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-18 and tumor necrosis factor-α in elderly patients with refractory depression*. *Journal of International Medical Research*, 2019. **47**(5): p. 1848-1855.
13. Naert, G., et al., *Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats*. *Psychoneuroendocrinology*, 2007. **32**(8-10): p. 1062-1078.
14. Padberg, F., et al., *Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2002. **27**(5): p. 874-878.
15. Maayan, R., et al., *Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients*. *Biological psychiatry*, 2000. **48**(7): p. 693-701.
16. Donohue, J.M. and H.A. Pincus, *Reducing the societal burden of depression*. *Pharmacoeconomics*, 2007. **25**(1): p. 7-24.
17. Mrazek, D.A., et al., *A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013*. *Psychiatric services*, 2014. **65**(8): p. 977-987.
18. Işık, E., U. Işık, and Y. Taner, *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar*. Ankara, Rotatıp Kitapevi, 2013.
19. Köroğlu, E., *Psikiyatri Temel Kitabı 1. cilt*. Hekimler Yayın Birliği, 1997: p. 389-428.
20. Yetkin, S. and F. Özgen, *Tarihsel bakış içinde depresyon*. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2007. **3**(47): p. 1-5.

21. Berrios, G.E., *Depressive and manic states during the nineteenth century*. Depression and mania, 1988: p. 13-25.
22. Klerman, G.L., *Overview of affective disorders*. Comprehensive textbook of psychiatry/III, 1980. **2**.
23. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, *Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry*. 1988: Williams & Wilkins Co.
24. Stein, D., D. Kupfer, and A. Schatzberg, *Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi*. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A ve ark.(editors). T Oral (Çeviren) İstanbul: Sigma Publishing: p. 33-54.
25. Organization, W.H., *The global burden of disease: 2004 update*. 2008: World Health Organization.
26. Sadock, B.J. and V.A. Sadock, *Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Erol, N. and Z. Şimsek, *Çocuk ve Gençlerde Ruh Sağlığı: Yeterlik Alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı*. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eksen Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 1998: p. 25-75.
28. Pedersen, C.B., et al., *A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders*. JAMA psychiatry, 2014. **71**(5): p. 573-581.
29. Seedat, S., 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): p. 785-795.
30. Zunszain, P.A., et al., *Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(3): p. 722-729.
31. Albayrak, E.Ö. and M.E. Ceylan, *Depresyon etiolojisinde nörobiyolojik etkenler*. Düşünen Adam, 2004. **17**(1): p. 27-33.
32. Buckley, N.A., A.H. Dawson, and G.K. Isbister, *Serotonin syndrome*. Bmj, 2014. **348**.
33. Richelson, E. *Pharmacology of antidepressants*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier.
34. Stahl, S.M., *Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology*. 2008: Cambridge University Press.
35. Nutt, D.J., D.S. Baldwin, and A.H. Clayton, *The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment*. Journal of Clinical Psychiatry, 2006. **67**: p. 3.
36. Watt, D.F. and J. Panksepp, *Depression: An evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives*. Neuropsychanalysis, 2009. **11**(1): p. 7-51.
37. Iadarola, N.D., et al., *Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review*. Therapeutic advances in chronic disease, 2015. **6**(3): p. 97-114.
38. Ceylan, M.E. and M. Çetin, *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri*. Şizofreni, 2005. **2**(3): p. 83-613.
39. Bosch, O.G., E. Seifritz, and T.C. Wetter, *Stress-related depression: neuroendocrine, genetic, and therapeutical aspects*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012. **13**(8): p. 556-568.
40. Liston, C., B.S. McEwen, and B. Casey, *Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(3): p. 912-917.
41. Hage, M.P. and S.T. Azar, *The link between thyroid function and depression*. Journal of thyroid research, 2012. **2012**.
42. Uzunova, V., et al., *Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(6): p. 3239-3244.

43. Ströhle, A., et al., *Concentrations of 3 α -reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery*. Biological psychiatry, 1999. **45**(3): p. 274-277.
44. Khisti, R.T., C.T. Chopde, and S.P. Jain, *Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2000. **67**(1): p. 137-143.
45. Biegon, A., T.C. Rainbow, and B.S. McEWEN, *Quantitative autoradiography of serotonin receptors in the rat brain*. Brain research, 1982. **242**(2): p. 197-204.
46. Palinkas, L.A. and E. Barrett-Connor, *Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women*. Obstetrics and gynecology, 1992. **80**(1): p. 30-36.
47. Kotan, Z., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features*. Therapeutic advances in psychopharmacology, 2012. **2**(2): p. 65-74.
48. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2021: Cambridge university press.
49. Kotan, Z., et al., *Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler/Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors*. Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2009. **1**(1): p. 22.
50. Yasui, T., et al., *Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1*. The Journal of physiology, 2005. **566**(1): p. 143-160.
51. Reichardt, L.F., *Neurotrophin-regulated signalling pathways*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2006. **361**(1473): p. 1545-1564.
52. Huang, E.J. and L.F. Reichardt, *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. Annual review of neuroscience, 2001. **24**(1): p. 677-736.
53. Martinowich, K. and B. Lu, *Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders*. Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(1): p. 73-83.
54. Schmidt, H.D. and R.S. Duman, *The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior*. Behavioural pharmacology, 2007. **18**(5-6): p. 391-418.
55. Duman, R.S. and L.M. Monteggia, *A neurotrophic model for stress-related mood disorders*. Biological psychiatry, 2006. **59**(12): p. 1116-1127.
56. Russo-Neustadt, A. and M. Chen, *Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity*. Current pharmaceutical design, 2005. **11**(12): p. 1495-1510.
57. YÜKSEL BALIM, D., et al., *Beyin kökenli nörotrofik faktör, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4 gen ekspresyon değişimleri majör depresyonun patogenezinde etkili midir?* Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2019. **20**(6).
58. Palizvan, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex*. Neuroscience, 2004. **126**(4): p. 955-966.
59. Horch, H.W., *Local effects of BDNF on dendritic growth*. Reviews in the neurosciences, 2004. **15**(2): p. 117-130.
60. Karege, F., M. Schwald, and M. Cisse, *Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets*. Neuroscience letters, 2002. **328**(3): p. 261-264.
61. Radka, S.F., et al., *Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay*. Brain research, 1996. **709**(1): p. 122-130.
62. Thomas, A. and S. Chess, *Temperament and development*. 1977: Brunner/Mazel.
63. de Azevedo Cardoso, T., et al., *Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression*. Neurochemical research, 2014. **39**(8): p. 1571-1578.

64. Molendijk, M.L., et al., *Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment*. *Molecular psychiatry*, 2011. **16**(11): p. 1088-1095.
65. Guilloux, J.-P., et al., *Molecular evidence for BDNF-and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression*. *Molecular psychiatry*, 2012. **17**(11): p. 1130-1142.
66. Dwivedi, Y., et al., *Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects*. *Archives of general psychiatry*, 2003. **60**(8): p. 804-815.
67. Shimizu, E., et al., *Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. *Biological psychiatry*, 2003. **54**(1): p. 70-75.
68. Karege, F., et al., *Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs*. *Molecular Brain Research*, 2005. **136**(1-2): p. 29-37.
69. Brunoni, A.R., M. Lopes, and F. Fregni, *A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression*. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008. **11**(8): p. 1169-1180.
70. Molendijk, M., et al., *Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484)*. *Molecular psychiatry*, 2014. **19**(7): p. 791-800.
71. Shirayama, Y., et al., *Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression*. *Journal of Neuroscience*, 2002. **22**(8): p. 3251-3261.
72. Sadock, B., *Kaplan Sadock Synopsis of Psychiatry Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. Çeviri Editörü. Prof. Dr. Ali Bozkurt. Çocuk Psikiyatrisi, Bebek Çocuk ve Ergen Gelişimi, 2016: p. 1082-1107.
73. Sharma, A.N., et al., *Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: a comprehensive review of human studies*. *Journal of affective disorders*, 2016. **197**: p. 9-20.
74. Deng, Z., et al., *Fibroblast growth factors in depression*. *Frontiers in pharmacology*, 2019. **10**: p. 60.
75. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**.
76. Lorenzetti, V., et al., *Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies*. *Journal of affective disorders*, 2009. **117**(1-2): p. 1-17.
77. Schmaal, L., et al., *Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group*. *Molecular psychiatry*, 2017. **22**(6): p. 900-909.
78. Frodl, T., et al., *Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up*. *The Journal of clinical psychiatry*, 2004. **65**(4): p. 8244.
79. MacQueen, G.M., et al., *Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder*. *Biological psychiatry*, 2008. **64**(10): p. 880-883.
80. Costafreda, S.G., et al., *Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression*. *PloS one*, 2009. **4**(7): p. e6353.
81. Van Velzen, L.S., et al., *White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group*. *Molecular psychiatry*, 2020. **25**(7): p. 1511-1525.
82. Kendler, K.S., et al., *A Swedish national twin study of lifetime major depression*. *American Journal of Psychiatry*, 2006. **163**(1): p. 109-114.
83. Sullivan, P.F., M.C. Neale, and K.S. Kendler, *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. *American journal of psychiatry*, 2000. **157**(10): p. 1552-1562.
84. Ebmeier, K.P., C. Donaghey, and J.D. Steele, *Recent developments and current controversies in depression*. *The Lancet*, 2006. **367**(9505): p. 153-167.

85. Segal, Z.V., J.L. Pearson, and M.E. Thase, *Challenges in preventing relapse in major depression: Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression*. Journal of affective disorders, 2003. **77**(2): p. 97-108.
86. Solomon, D.A., et al., *Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes*. Archives of general psychiatry, 1997. **54**(11): p. 1001-1006.
87. Hofmann, S.G., P. Grossman, and D.E. Hinton, *Loving-kindness and compassion meditation: Potential for psychological interventions*. Clinical psychology review, 2011. **31**(7): p. 1126-1132.
88. Murray, C.J., A.D. Lopez, and W.H. Organization, *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary*. 1996: World Health Organization.
89. Gotlib, I. and C. Hammen, *Handbook of depression* Guilford Press. New York, NY, US, 2002.
90. Organization, W.H., *World Health Organization Depression Fact sheet No. 369*. World Health Organization, 2012.
91. Mendelsohn, D., W.J. Riedel, and A. Sambeth, *Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2009. **33**(6): p. 926-952.
92. Papakostas, G.I., *Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice*. The Journal of clinical psychiatry, 2013. **74**(1): p. 0-0.
93. Kendler, K.S., L.M. Thornton, and C.O. Gardner, *Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(8): p. 1243-1251.
94. Monroe, S.M. and K.L. Harkness, *Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective*. Psychological review, 2005. **112**(2): p. 417.
95. Bauer, M., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders*. The world journal of biological psychiatry, 2013. **14**(5): p. 334-385.
96. Karamustafaloğlu, O. and B.G. Yavuz, *Major depresif bozukluk tedavisinde yetersiz yanıtın yönetimi ve yeni tedavi seçenekleri*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2011. **21**(sup1): p. S20-S25.
97. Katerndahl, D. and R.L. Ferrer, *Knowledge about recommended treatment and management of major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder among family physicians*. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 2004. **6**(4): p. 147.
98. Keller, M.B., *Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond*. Jama, 2003. **289**(23): p. 3152-3160.
99. Paykel, E., *Continuation and maintenance therapy in depression*. British medical bulletin, 2001. **57**(1): p. 145-159.
100. Spadone, C. and E. Corruble, *Residual symptoms and recurrence in major depressive disorder*. L'encephale, 2010. **36**: p. S108-11.
101. Association, A.P., *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd)*. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>, 2009.
102. Yüksel, N., et al., *Temel psikofarmakoloji*. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2010. **1**.
103. Carver, C.M. and D.S. Reddy, *Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABAA receptors: regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability*. Psychopharmacology, 2013. **230**(2): p. 151-188.
104. Girdler, S.S., et al., *A history of depression in women is associated with an altered GABAergic neuroactive steroid profile*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(4): p. 543-553.

105. Tuem, K.B. and T.M. Atey, *Neuroactive steroids: receptor interactions and responses*. *Frontiers in Neurology*, 2017. **8**: p. 442.
106. Cushing, H., *Psychic disturbances associated with disorders of the ductless glands*. *American Journal of Insanity*, 1913. **69**(4): p. 965-990.
107. Cushing, H., *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)*. *Journal of Neurosurgery*, 1964. **21**(4): p. 318-347.
108. Cohen, S.I., *Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients*. *The British Journal of Psychiatry*, 1980. **136**(2): p. 120-124.
109. Dubrovsky, B., *Adrenal steroids and the pathophysiology of a subset of depressive patients*. *J. Psychiatry Neurosci*, 1993. **18**: p. 1-13.
110. Gifford, S. and J.G. Gundersen, *Cushing's disease as a psychosomatic disorder: a selective review of the clinical and experimental literature and a report of ten cases*. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1970. **13**(2): p. 169-221.
111. Baulieu, E., *Neurosteroids: a novel function of the brain*. *Psychoneuroendocrinology*, 1998. **23**(8): p. 963-987.
112. Corpéchet, C., et al., *Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1981. **78**(8): p. 4704-4707.
113. Rupprecht, R. and F. Holsboer, *Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives*. *Trends in neurosciences*, 1999. **22**(9): p. 410-416.
114. McEwen, B.S., *Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity*. *Trends in pharmacological sciences*, 1991. **12**: p. 141-147.
115. Schumacher, M., et al., *Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects*. *Journal of neurocytology*, 2000. **29**(5): p. 307-326.
116. Warner, M. and J.-Å. Gustafsson, *Cytochrome P450 in the brain: neuroendocrine functions*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 1995. **16**(3): p. 224-236.
117. Mellon, S.H., L.D. Griffin, and N.A. Compagnone, *Biosynthesis and action of neurosteroids*. *Brain research reviews*, 2001. **37**(1-3): p. 3-12.
118. Mellon, S.H. and L.D. Griffin, *Neurosteroids: biochemistry and clinical significance*. *Trends in endocrinology & metabolism*, 2002. **13**(1): p. 35-43.
119. Stoffel-Wagner, B., *Neurosteroid metabolism in the human brain*. *European Journal of Endocrinology*, 2001. **145**(6): p. 669-680.
120. Sm, P., *Purdy RH. Neuroactive steroids*. *FASEB J*, 1992. **6**: p. 2311-2322.
121. Rick, C.E., et al., *Neurosteroids act on the GABAA receptor at sites on the N-terminal side of the middle of TM2*. *Neuroreport*, 1998. **9**(3): p. 379-383.
122. Puia, G., et al., *Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors*. *Neuron*, 1990. **4**(5): p. 759-765.
123. Maitra, R. and J.N. Reynolds, *Modulation of GABAA receptor function by neuroactive steroids: evidence for heterogeneity of steroid sensitivity of recombinant GABAA receptor isoforms*. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 1998. **76**(9): p. 909-920.
124. Norberg, L., G. Wahlström, and T. Bäckström, *The anaesthetic potency of 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one and 3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one determined with an intravenous EEG-threshold method in male rats*. *Pharmacology & Toxicology*, 1987. **61**(1): p. 42-47.
125. Bitran, D., et al., *Anxiolytic effects of the neuroactive steroid pregnanolone (3 α -OH-5 β -pregnan-20-one) after microinjection in the dorsal hippocampus and lateral septum*. *Brain research*, 1999. **850**(1-2): p. 217-224.
126. Kokate, T.G., B. Svensson, and M.A. Rogawski, *Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with gamma-aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994. **270**(3): p. 1223-1229.

127. Akwa, Y., et al., *The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat*. Behavioural brain research, 1999. **106**(1-2): p. 119-125.
128. Ferrara, G., et al., *Increased expression of the neuropeptide Y receptor Y1 gene in the medial amygdala of transgenic mice induced by long-term treatment with progesterone or allopregnanolone*. Journal of neurochemistry, 2001. **79**(2): p. 417-425.
129. Tecott, L.H. and D. Julius, *A new wave of serotonin receptors*. Current opinion in neurobiology, 1993. **3**(3): p. 310-315.
130. Maricq, A.V., et al., *Primary structure and functional expression of the 5HT3 receptor, a serotonin-gated ion channel*. Science, 1991. **254**(5030): p. 432-437.
131. Wetzel, C.H., et al., *Functional antagonism of gonadal steroids at the 5-hydroxytryptamine type 3 receptor*. Molecular Endocrinology, 1998. **12**(9): p. 1441-1451.
132. Park-Chung, M., F.-S. Wu, and D.H. Farb, *3 alpha-Hydroxy-5 beta-pregnan-20-one sulfate: a negative modulator of the NMDA-induced current in cultured neurons*. Molecular pharmacology, 1994. **46**(1): p. 146-150.
133. Grazzini, E., et al., *Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone*. Nature, 1998. **392**(6675): p. 509-512.
134. Delgado, P.L. and F.A. Moreno, *Role of norepinephrine in depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 2000. **61**: p. 5-12.
135. Peoples, R.W., J. Giridhar, and G.E. Isom, *γ -Aminobutyric acid enhancement of potassium-stimulated release of [3H] norepinephrine by multiple mechanisms in rat cortical slices*. Biochemical pharmacology, 1991. **41**(1): p. 119-123.
136. Assies, J., et al., *Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings*. Psychiatry research, 2004. **128**(2): p. 117-122.
137. Özsoy, S., et al., *Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda Elektrokonvulsif Tedavinin Nöroaktif Steroidler Üzerine Akut ve Uzun Süreli Etkisi*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2008. **19**(4).
138. Markianos, M., et al., *Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder*. Journal of affective disorders, 2007. **101**(1-3): p. 255-258.
139. Wolkowitz, O.M., et al., *Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(4): p. 646-649.
140. Maurice, T., F.J. Roman, and A. Privat, *Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to σ 1 receptors in the mouse forebrain*. Journal of neuroscience research, 1996. **46**(6): p. 734-743.
141. Hellgren, C., et al., *Low serum allopregnanolone is associated with symptoms of depression in late pregnancy*. Neuropsychobiology, 2014. **69**(3): p. 147-153.
142. Spivak, B., et al., *Elevated circulatory level of GABAA-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder*. Psychological medicine, 2000. **30**(5): p. 1227-1231.
143. Heydari, B. and J.-M. Le Mellédo, *Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia*. Psychological medicine, 2002. **32**(5): p. 929-933.
144. Brambilla, F., et al., *Neurosteroid secretion in panic disorder*. Psychiatry research, 2003. **118**(2): p. 107-116.
145. Brambilla, F., et al., *Plasma concentrations of anxiolytic neurosteroids in men with normal anxiety scores: a correlation analysis*. Neuropsychobiology, 2004. **50**(1): p. 6-9.
146. Goyal, R., et al., *Negative correlation between negative symptoms of schizophrenia and testosterone levels*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. **1032**(1): p. 291-294.
147. Thomas, G., et al., *Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(5): p. 1273-1276.
148. Näsman, B., et al., *Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia*. Biological psychiatry, 1991. **30**(7): p. 684-690.

149. Hillen, T., et al., *DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease*. *Biological psychiatry*, 2000. **47**(2): p. 161-163.
150. Scharfman, H.E. and N.J. MacLusky, *Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2006. **27**(4): p. 415-435.
151. Singh, M., E.M. Meyer, and J.W. Simpkins, *The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats*. *Endocrinology*, 1995. **136**(5): p. 2320-2324.
152. Gibbs, R.B., *Levels of trkA and BDNF mRNA, but not NGF mRNA, fluctuate across the estrous cycle and increase in response to acute hormone replacement*. *Brain research*, 1998. **787**(2): p. 259-268.
153. O'Neal, M.F., et al., *Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task*. *Psychoneuroendocrinology*, 1996. **21**(1): p. 51-65.
154. Tapia-Arancibia, L., et al., *Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2004. **25**(2): p. 77-107.
155. Zhou, J., et al., *Effects of estrogen treatment on expression of brain-derived neurotrophic factor and cAMP response element-binding protein expression and phosphorylation in rat amygdaloid and hippocampal structures*. *Neuroendocrinology*, 2005. **81**(5): p. 294-310.
156. Sohrabji, F., R. Miranda, and C.D. Toran-Allerand, *Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. **92**(24): p. 11110-11114.
157. Lo, D.C., *Neurotrophic factors and synaptic plasticity*. *Neuron*, 1995. **15**(5): p. 979-981.
158. McAllister, A.K., L.C. Katz, and D.C. Lo, *Neurotrophins and synaptic plasticity*. *Annual review of neuroscience*, 1999. **22**(1): p. 295-318.
159. McAllister, A.K., D.C. Lo, and L.C. Katz, *Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex*. *Neuron*, 1995. **15**(4): p. 791-803.
160. Kafitz, K.W., et al., *Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors*. *Nature*, 1999. **401**(6756): p. 918-921.
161. Lohof, A.M., N.Y. Ip, and M.-m. Poo, *Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF*. *Nature*, 1993. **363**(6427): p. 350-353.
162. Lessmann, V. and R. Heumann, *Modulation of unitary glutamatergic synapses by neurotrophin-4/5 or brain-derived neurotrophic factor in hippocampal microcultures: presynaptic enhancement depends on pre-established paired-pulse facilitation*. *Neuroscience*, 1998. **86**(2): p. 399-413.
163. Levine, E.S., et al., *Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. **92**(17): p. 8074-8077.
164. Kang, H. and E.M. Schuman, *Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus*. *Science*, 1995. **267**(5204): p. 1658-1662.
165. Kang, H. and E.M. Schuman, *A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity*. *Science*, 1996. **273**(5280): p. 1402-1406.
166. Lin, S.-Y., et al., *BDNF acutely increases tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor subunit 2B in cortical and hippocampal postsynaptic densities*. *Molecular brain research*, 1998. **55**(1): p. 20-27.
167. Knipper, M., et al., *Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus*. *European Journal of Neuroscience*, 1994. **6**(4): p. 668-671.
168. Figurov, A., et al., *Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus*. *Nature*, 1996. **381**(6584): p. 706-709.

169. Patterson, S.L., et al., *Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs*. *Neuron*, 1992. **9**(6): p. 1081-1088.
170. Korte, M., et al., *Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. **92**(19): p. 8856-8860.
171. Patterson, S.L., et al., *Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice*. *Neuron*, 1996. **16**(6): p. 1137-1145.
172. Burns, M.E. and G.J. Augustine, *Synaptic structure and function: dynamic organization yields architectural precision*. *Cell*, 1995. **83**(2): p. 187-194.
173. Edwards, F.A., *Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term potentiation*. *Physiological Reviews*, 1995. **75**(4): p. 759-787.
174. Thoenen, H., *Neurotrophins and neuronal plasticity*. *Science*, 1995. **270**(5236): p. 593-598.
175. Ma, Y., et al., *Brain-derived neurotrophic factor antisense oligonucleotide impairs memory retention and inhibits long-term potentiation in rats*. *Neuroscience*, 1997. **82**(4): p. 957-967.
176. Bao, S., et al., *Impaired eye-blink conditioning in waggler, a mutant mouse with cerebellar BDNF deficiency*. *Learning & Memory*, 1998. **5**(4): p. 355-364.
177. Tang, Y.-P., et al., *Genetic enhancement of learning and memory in mice*. *Nature*, 1999. **401**(6748): p. 63-69.
178. Egan, M.F., et al., *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. *Cell*, 2003. **112**(2): p. 257-269.
179. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. *Biological psychiatry*, 2010. **67**(5): p. 446-457.
180. Barrientos, R., et al., *Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist*. *Neuroscience*, 2003. **121**(4): p. 847-853.
181. Miller, A.H., *Depression and immunity: a role for T cells?* *Brain, behavior, and immunity*, 2010. **24**(1): p. 1-8.
182. Zunszain, P.A., N. Hepgul, and C.M. Pariante, *Inflammation and depression*. *Behavioral neurobiology of depression and its treatment*, 2012: p. 135-151.
183. Patas, K., et al., *Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features*. *Brain, behavior, and immunity*, 2014. **36**: p. 71-79.
184. Rothermundt, M., et al., *Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression*. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2001. **251**(2): p. 90-97.
185. Dantzer, R., *Cytokine, sickness behavior, and depression*. *Immunology and Allergy Clinics*, 2009. **29**(2): p. 247-264.
186. Vignali, D.A., L.W. Collison, and C.J. Workman, *How regulatory T cells work*. *Nature reviews immunology*, 2008. **8**(7): p. 523-532.
187. Peck, A. and E.D. Mellins, *Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example*. *Immunology*, 2010. **129**(2): p. 147-153.
188. Berthold-Losleben, M. and H. Himmerich, *The TNF- α system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology*. *Current neuropharmacology*, 2008. **6**(3): p. 193-202.
189. Fuchs, E. and G. Flügge, *Depressionen: Eine Störung der Neuroplastizität?* *psychoneuro*, 2005. **31**(04): p. 197-203.
190. Smith, R.S., *The macrophage theory of depression*. *Medical hypotheses*, 1991. **35**(4): p. 298-306.
191. Liu, Y., R.C.-M. Ho, and A. Mak, *Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression*. *Journal of affective disorders*, 2012. **139**(3): p. 230-239.

192. Bluthé, R.-M., et al., *Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism*. Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie, 1994. **317**(6): p. 499-503.
193. Malynn, S., et al., *The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes*. Neurochemical research, 2013. **38**(4): p. 694-704.
194. Müller, N. and M. Schwarz, *Immunological aspects of depressive disorders*. Der Nervenarzt, 2007. **78**(11): p. 1261-1273.
195. Antonioli, M., J. Rybka, and L.A. Carvalho, *Neuroimmune endocrine effects of antidepressants*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2012. **8**: p. 65.
196. Besedovsky, H., et al., *Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 1991. **40**(4-6): p. 613-618.
197. Surget, A., et al., *Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(6): p. 1363-1380.
198. Bano, S., et al., *Acute effects of serotonergic antidepressants on tryptophan metabolism and corticosterone levels in rats*. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2010. **23**(3).
199. Kawaguchi, R., et al., *Priming of peripheral monocytes with prolactin (PRL) sensitizes IFN- γ -mediated indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) expression without affecting IFN- γ signaling*. Journal of reproductive immunology, 2008. **77**(2): p. 117-125.
200. Slaughter, J.R., et al., *Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2001. **13**(2): p. 187-196.
201. Mattox, J., et al., *Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia*. The Journal of Reproductive Medicine, 1986. **31**(8): p. 694-698.
202. Martinez, J.M., et al., *Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression*. Depression and anxiety, 2012. **29**(1): p. 32-38.
203. Pandey, G.N., et al., *Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims*. Journal of psychiatric research, 2012. **46**(1): p. 57-63.
204. Tonelli, L.H., et al., *Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2008. **117**(3): p. 198-206.
205. Allan, S.M., P.J. Tyrrell, and N.J. Rothwell, *Interleukin-1 and neuronal injury*. Nature Reviews Immunology, 2005. **5**(8): p. 629-640.
206. Imamura, Y., et al., *Interleukin-1 β causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy*. Neuroscience, 2011. **187**: p. 63-69.
207. Cibelli, M. and A. Fidalgo, *Terrando n, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Takata M, Lever IJ, nanchahal J, Fanselow MS, Maze M: Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction*. Ann neurol, 2010. **68**: p. 360-8.
208. Bora, E., *Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis*. Psychological medicine, 2019. **49**(12): p. 1971-1979.
209. Lo, R.Y., et al., *Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline*. Archives of neurology, 2011. **68**(10): p. 1257-1266.
210. Rizvi, S.J., et al., *Treatment-resistant depression in primary care across Canada*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2014. **59**(7): p. 349-357.
211. Bayes, A. and G. Parker, *Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018. **137**(6): p. 459-471.
212. Hallett, M., *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. Neuron, 2007. **55**(2): p. 187-199.

213. Takebayashi, M., et al., *Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression*. Journal of neural transmission, 1998. **105**(4): p. 537-542.
214. Fabian, T.J., et al., *Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults*. Biological psychiatry, 2001. **50**(10): p. 767-774.
215. Brunoni, A.R., et al., *BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2014. **15**(5): p. 411-418.
216. Polyakova, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature*. PloS one, 2015. **10**(11): p. e0141564.
217. Rocha, R.B., et al., *Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis study*. Journal of psychiatric research, 2016. **83**: p. 47-53.
218. Yukimasa, T., et al., *High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors*. Pharmacopsychiatry, 2006. **39**(02): p. 52-59.
219. Zanardini, R., et al., *Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients*. Journal of affective disorders, 2006. **91**(1): p. 83-86.
220. Lang, U.E., et al., *Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation*. Psychopharmacology, 2006. **187**(1): p. 56-59.
221. Wang, H.-Y., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF–TrkB signaling in both brain and lymphocyte*. Journal of Neuroscience, 2011. **31**(30): p. 11044-11054.
222. Angelucci, F., et al., *Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis*. Neuroreport, 2004. **15**(4): p. 717-720.
223. Allen, S.J., et al., *GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration*. Pharmacology & therapeutics, 2013. **138**(2): p. 155-175.
224. Hoogendam, J.M., G.M. Ramakers, and V. Di Lazzaro, *Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain*. Brain stimulation, 2010. **3**(2): p. 95-118.
225. Haapakoski, R., et al., *Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 18, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder*. Brain, behavior, and immunity, 2015. **49**: p. 206-215.
226. Köhler, C.A., et al., *Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2017. **135**(5): p. 373-387.
227. Miller, A.H., et al., *Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits*. Depression and anxiety, 2013. **30**(4): p. 297-306.
228. De Berardis, D., et al., *The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature*. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2010. **23**(2): p. 417-422.
229. Lehtimäki, K., et al., *Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder*. The journal of ECT, 2008. **24**(1): p. 88-91.
230. Fluitman, S.B., et al., *Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder*. Journal of affective disorders, 2011. **131**(1-3): p. 388-392.
231. Lazary, J., et al., *Symptom improvement is associated with serum cytokine level change during RTMS treatment in patients with treatment resistant depression*. European Psychiatry, 2021. **64**(1): p. S492-S492.

232. Hamilton, M., *A rating scale for depression. Jourrial qf. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 12, 56, 1960. **62**.
233. Akdemir, A., et al., *Hamilton Depresyon Derecelendirme Olcegi (HDDÖ)'nin gecerligi-guvenirligi ve klinikte kullanimi*. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996. **4(4)**: p. 251-259.
234. Agargun, M., *Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi*. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 1996. **7**: p. 107-115.
235. Lezak, M., *Neuropsychological Assessment 3rd Edition New York: Oxford University Press.[Google Scholar]*. 1995.
236. Uluğ, B., et al., *Yetiyitimi değerlendirme çizelgesinin (WHO-DAS-II) şizofreni hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği*. *Turk Psikiyatri Derg*, 2001. **12(2)**: p. 121-30.
237. Çetin, M., *Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri*. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 2010. **20**: p. S15.
238. Wang, H.-N., et al., *Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial*. *Translational psychiatry*, 2017. **7(12)**: p. 1-9.
239. O'reardon, J., *Solvason HB Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial*. *Biol Psychiatry*, 2007. **62(1208)**: p. 16.
240. Demiroz, D., et al., *Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Functions before and after the Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment Resistant Depression*. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--pakistan: JCPSP*, 2022. **32(3)**: p. 335-339.
241. Brakemeier, E.-L., et al., *Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients*. *Journal of affective disorders*, 2008. **108(1-2)**: p. 59-70.
242. Schüle, C., C. Nothdurfter, and R. Rupprecht, *The role of allopregnanolone in depression and anxiety*. *Progress in neurobiology*, 2014. **113**: p. 79-87.
243. Sripada, R.K., et al., *Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits*. *Biological psychiatry*, 2013. **73(11)**: p. 1045-1053.
244. Schüle, C., et al., *Influence of sleep deprivation on neuroactive steroids in major depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2003. **28(3)**: p. 577-581.
245. Baghai, T.C., et al., *Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in major depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2005. **30(6)**: p. 1181-1186.
246. See, R.E., et al., *Assessment of multiple salivary biomarkers during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for major depression*. *Psychiatry Research*, 2021. **302**: p. 114053.
247. Morsink, L.F., et al., *Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study*. *Psychoneuroendocrinology*, 2007. **32(8-10)**: p. 874-883.
248. Barrett-Connor, E., et al., *Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999. **47(6)**: p. 685-691.
249. Baischer, W., et al., *Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls*. *Psychoneuroendocrinology*, 1995. **20(5)**: p. 553-559.
250. Schweiger, U., et al., *Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression*. *Psychosomatic medicine*, 1999. **61(3)**: p. 292-296.

251. Shores, M.M., et al., *Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity*. The Journal of clinical psychiatry, 2005. **66**(1): p. 10897.
252. Perry, P.J., et al., *Testosterone therapy in late-life major depression in males*. The Journal of clinical psychiatry, 2002. **63**(12): p. 20810.
253. Seidman, S.N., E. Spatz, and S.P. Roose, *Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. The Journal of clinical psychiatry, 2001. **62**(6): p. 20806.
254. Weber, B., et al., *Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression*. Psychoneuroendocrinology, 2000. **25**(8): p. 765-771.
255. Lang, U.E., et al., *Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum*. Journal of affective disorders, 2008. **107**(1-3): p. 255-258.
256. Brunoni, A.R., et al., *BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2015. **16**(2): p. 114-122.
257. Almeida, I.B., et al., *Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: a systematic review and meta-analysis*. Cytokine, 2020. **131**: p. 155100.
258. Hannestad, J., N. DellaGioia, and M. Bloch, *The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(12): p. 2452-2459.
259. Dahl, J., et al., *The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **45**: p. 77-86.
260. Liu, J.J., et al., *Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis*. Molecular psychiatry, 2020. **25**(2): p. 339-350.
261. Song, C., et al., *Imbalance between pro-and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment*. Pharmacopsychiatry, 2009. **42**(05): p. 182-188.
262. Hamani, C., et al., *Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: role of serotonin and brain derived neurotrophic factor*. Biological psychiatry, 2012. **71**(1): p. 30-35.
263. Zhang, L., M. Zhao, and R.-B. Sui, *Cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation alleviates depressive-like behaviors in post-stroke depression rat model and potential mechanisms*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017. **41**(4): p. 1403-1412.
264. Perrin, A.J. and C.M. Pariante, *Endocrine and immune effects of non-convulsive neurostimulation in depression: a systematic review*. Brain, behavior, and immunity, 2020. **87**: p. 910-920.
265. Kim, T.D., et al., *Cognitive enhancement in neurological and psychiatric disorders using transcranial magnetic stimulation (TMS): a review of modalities, potential mechanisms and future implications*. Experimental Neurobiology, 2019. **28**(1): p. 1.
266. Vanderhasselt, M.-A., et al., *The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance*. Experimental brain research, 2006. **169**(2): p. 279-282.
267. Martis, B., et al., *Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression*. Clinical Neurophysiology, 2003. **114**(6): p. 1125-1132.
268. Myczkowski, M.L., et al., *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2012. **8**: p. 491.

269. Bridge, D.J., N.J. Cohen, and J.L. Voss, *Distinct hippocampal versus frontoparietal network contributions to retrieval and memory-guided exploration*. Journal of cognitive neuroscience, 2017. **29**(8): p. 1324-1338.
270. George, M.S. and G. Aston-Jones, *Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS)*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(1): p. 301-316.
271. Hwang, J.H., et al., *Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men*. Brain research, 2010. **1329**: p. 152-158.
272. Blumberger, D.M., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia*. Current opinion in psychiatry, 2010. **23**(2): p. 85-90.
273. Strafella, A.P., et al., *Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus*. Journal of Neuroscience, 2001. **21**(15): p. RC157-RC157.
274. Yang, L.-L., et al., *High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders, 2019. **246**: p. 851-856.
275. Kavanaugh, B.C., et al., *Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with a 2-coil device in treatment-resistant major depressive disorder*. The Journal of ECT, 2018. **34**(4): p. 258-265.
276. Kedzior, K.K., et al., *Challenges in comparing the acute cognitive outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) vs. electroconvulsive therapy (ECT) in major depression: a systematic review*. Journal of psychiatric research, 2017. **91**: p. 14-17.
277. Taylor, R., V. Galvez, and C. Loo, *Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists*. Australasian Psychiatry, 2018. **26**(2): p. 189-192.
278. Sözeri-Varma, G., et al., *Relationship between serum BDNF levels and cognitive functions, cortisol levels in depressive disorder?* Psychiatry and Behavioral Sciences, 2012. **2**(2): p. 58-65.
279. Shimada, H., et al., *Depressive symptoms and cognitive performance in older adults*. Journal of psychiatric research, 2014. **57**: p. 149-156.
280. Luber, B., et al., *Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency-and time-dependent effects*. Brain research, 2007. **1128**: p. 120-129.
281. Martínez-Cancino, D.P., et al. *Effects of high frequency rTMS on sleep deprivation: a pilot study*. in *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2016. IEEE.
282. Luber, B., et al., *Remediation of sleep-deprivation-induced working memory impairment with fMRI-guided transcranial magnetic stimulation*. Cerebral cortex, 2008. **18**(9): p. 2077-2085.
283. Malkani, R.G. and P.C. Zee, *Brain stimulation for improving sleep and memory*. Sleep medicine clinics, 2020. **15**(1): p. 101-115.

Evrak Tarih ve Sayısı: 25.01.2021-2206



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-71306642-050.05.04-2206
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. İsmet KIRPINAR
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

16.12.2020 tarihinde yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Majör Depresif Bozukluk Hastalarında Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (rTMS) Tedavisi Sonrası Nörotrofik Faktör ve Serum Nöroaktif Steroid Düzeylerindeki Değişim" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.
Bilgilerinize.

Prof.Dr. Özcan KARAMAN
Başkan

Ek: -Karar yazısı (3 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BENN3J7ZF Pin Kodu : 36432 Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/bezmialem-vakif-universitesi-ebys>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26 e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr
Bilgi için: Merve İNCE
Uzman Memur
Telefon No: 05051006755



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.03.2021-7802



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : E-18245212-108.99-7802
Konu : BAP değerlendirme / İsmet Kırpınar

Sayın Prof.Dr. İsmet KIRPINAR
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

04.03.2021 tarihinde yapılan BAP Koordinasyon Birimi toplantısında "Major depresif bozukluk hastalarında tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) tedavisi sonrası nörotrofik faktör ve serum nöroaktif steroid düzeylerindeki değişim (20210210)" isimli projeniz değerlendirilmiş olup, onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinize sunulur.

Prof.Dr. İbrahim TUNCAY
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BEND3YRPD Pin Kodu: 99022 Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/bezmialem-vakif-universitesi-ehs>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul Bilgi için: Bülgha BAŞTUĞ
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26 Uzman Sekreter
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:info@bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Sosyodemografik veri formu

1) Adınız ,Soyadınız:

2) Yaşınız:

3) Cinsiyetiniz:

a) kadın b) erkek

4) Medeni Durumunuz:

- a) evli
- b) bekar
- c) boşanmış
- d) eşinden ayrı yaşıyor
- e) eşi vefat etmiş

5) Eğitim düzeyiniz

- a)İlköğretim
- b)Lise
- c) yüksek okul veya üniversite
- d) diğer..

6) Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? (şeker, kalp hastalığı, hipertansiyon, barsak hastalığı, nörolojik rahatsızlık vs)

- a) evet (lütfen belirtiniz).....
- b) hayır

7) Herhangi bir ek psikiyatrik rahatsızlığınız (anksiyete bozukluğu, primer insomnia, obsesif-kompulsif bozukluk ve s.) var mı?

a. evet (lütfen belirtiniz).....

b)hayır

8) Yapmakta olduğunuz bir işiniz var mı?

- a. Evet
- b. Hayır

9) Çalışıyorsanız aşağıdaki iş tanımlarından hangisi size daha uygundur?

- a. Düzenli çalışıyorum
- b. Kısmi zamanlı çalışıyorum
- c. Emekliyim ve çalışmıyorum
- d. Öğrenciyim

10) Sigara kullanıyor musunuz? Kaç senedir? a) evetb) hayır

11) Alkol kullanıyor musunuz? Kaç senedir?

a)evet

b) hayır

12) Daha önce Major Depresif Bozukluk tanısı aldınız mı?

a)Evet

b)Hayır

13) Aldıysanız bu kaçınıcı depresif döneminiz?

....

14) Son 1 ayda MDB hastalığınız için ilaç kullandınız mı?

a)evet

b)hayır

15) Evet ise adı/dozu □mg

16) Daha çok hangi mevsimde depresif bulgularınız artıyor?

a)İlkbahar b)Yaz

c)Sonbahar d)Kış

17) Ailenizde major depresyon tanısı alan var mı?

a)Evet b) Hayır

18) Ailenizde bipolar bozukluk tanısı alan var mı?

a)Evet b) Hayır

19) Uyku düzeninizi nasıl tariflersiniz?

- a. Gece geç yatıp sabah geç kalkarım
- b. Gece erken yatıp sabah erken kalkarım
- c. Gece geç yatıp sabah erken kalkarım
- d. Gece erken yatıp sabah erken kalkarım.

20) Evinizde kimlerle yaşıyorsunuz?

- a)yalnız
- b)sadece eşiniz
- c)eş ve çocuklar
- d)anne ve baba
- e)anne, baba ve kardeşler
- f)diğer

21) Sahip olduğunuz çocuk sayısı:

....

22) Çocukluğunuz nerede geçti?

- a)köy
- b)kasaba
- c)şehir

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
1- Sadece soruların yanıtlarken anlaşıyor.
2- Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3- Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0- Yok
1- Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2- Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3- O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanımları var.
4- Suçluluğu veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanımları görüyor.

3. İNTİHAR

- 0- Yok
1- Hayatını yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2- Ölmüş olmayı arzular veya kendini için olası her türlü ölüme düşünüyor.
3- İntihar düşünceleri veya davranışları var.
4- İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1- Son üç gecedeki en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatağa geçiriyor.
2- Son üç gecedeki üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatağa geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Yok
1- Son üç gecedeki en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2- Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0- Yok
1- Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2- Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0- Sonun yok.
1- Aktivitelerine, işine ya da hobilerine ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2- Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karamsarlık ile gösterir.
3- Aktivitelere ayrılan zamanda veya dikkatli şekilde azalma. Hastane değerlendirilmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobi) ayrıyorsa 3 puan verilir.
4- O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servisi işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servisi işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrite olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

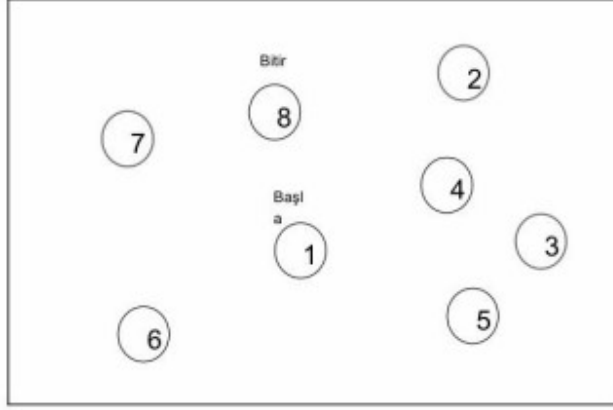
- 0- Normal konuşma ve düşünme.
1- Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3- Görüşme yapmada güçlük çekiyor.
4- Tam stupor.

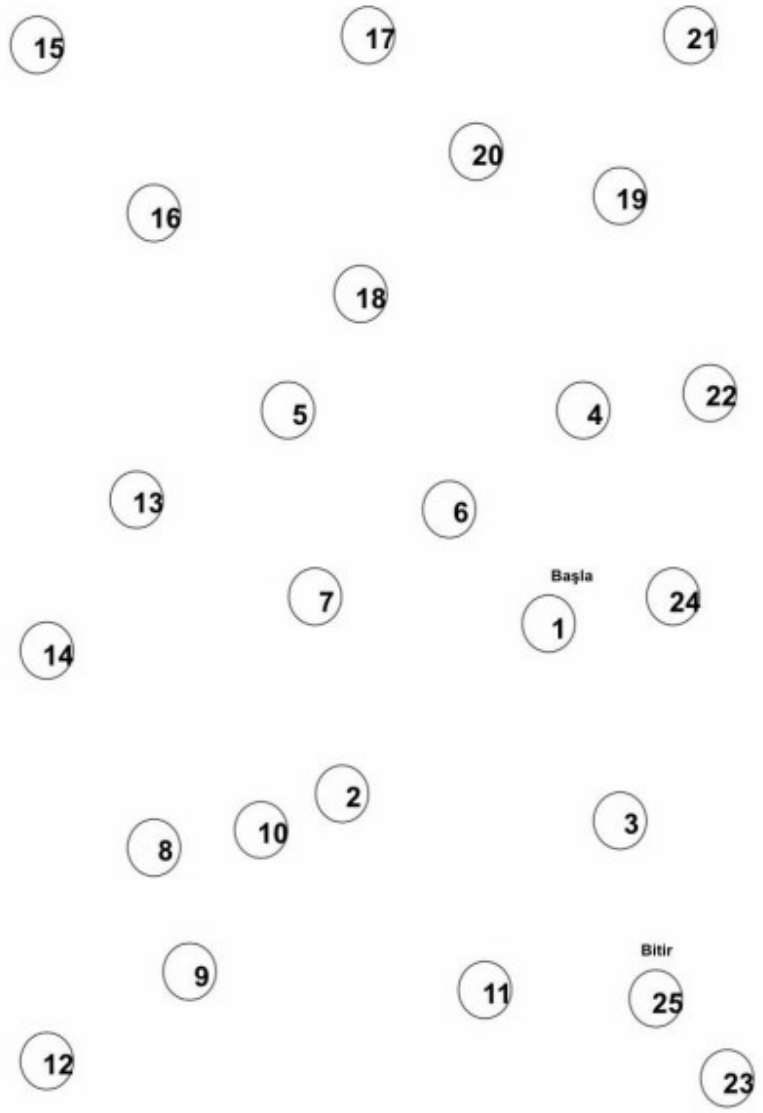
9. AJITASYON	<input type="checkbox"/>
0= Yok. 1= Şüpheli veya hafif ajitasyon. 2= Eller, saçlar vb. ile oynama. 3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama. 4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.	
10. PSİŞİK ANKSİYETE	<input type="checkbox"/>
0= Yok. 1= Subjektif gerilim ve iritabilite. 2= Küçük şeylerden kaygı duyma. 3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi. 4= Yaşamın belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.	
11. SOMATİK ANKSİYETE	<input type="checkbox"/>
(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: • Gastrointestinal - ağzı kuruluğu, gaz çıkarma, haomsusluk, diyare, kramplar, geğirme • Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları • Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme • Sık idrara çıkma • Terleme.)	
0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.	
12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL	<input type="checkbox"/>
0= Yok. 1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik. 2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.	
13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL	<input type="checkbox"/>
0= Yok. 1= Ekstremitelerde, sırta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi. 2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiş gibi veya belirgin bir yakınması vardır.	
14. GENİTAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).	
0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir) 1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır) 2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)	
15. HİPOKONDRİASİS	<input type="checkbox"/>
0= Yok. 1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür. 2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır. 3= Bütün semptomlarına açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanısal düzeyde değildir, ikna edilebilir. 4= Hipokondriak düşünceler sanısal düzeydedir.	
16. KİLO KAYBI	<input type="checkbox"/>
(A veya B değerlendirilmesi yapılır).	
A. Anamnez göre değerlendirirken: 0= Kilo kaybı yok. 1= Mevcut hastalığa bağlı olan kilo kaybı. 2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.	
B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personelinece yapılan). Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken. 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı. 1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı. 2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.	
17. İÇGÖRÜ	<input type="checkbox"/>
0= Depresif ve hasta olduğunun farkında. 1= Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor. 2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.	
TOPLAM PUAN	<input type="checkbox"/>
0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstün Majör depresyon	

5.SAYI Dizisi	Puan		Puan
	Daire Çizim	Ters sayı dizileri	Daire Çizim
5-8-2	3	2-4	2
6-8-4	3	5-8	2
6-4-3-9	4	6-2-9	3
7-2-8-6	4	4-1-5	3
4-2-7-3-1	5	3-2-7-9	4
7-5-8-3-6	5	4-9-6-8	4
6-1-9-4-7-3	6	1-5-2-8-6	5
3-9-2-4-8-7	6	6-1-8-4-3	5
5-9-1-7-4-2-8	7	5-3-9-4-1-8	6
4-1-7-9-3-8-6	7	7-2-4-8-5-6	6
5-8-1-9-2-6-4-7	8	8-1-2-9-3-6-5	7
3-8-2-9-5-1-7-4	8	4-7-3-9-1-2-8	7
2-7-5-8-6-2-5-8-4	9	9-4-3-7-6-2-5-8	8
7-1-3-9-4-2-5-6-8	9	7-2-8-1-9-6-5-3	8
		D + T = Çizilen en yüksek numaralar	

İz Sürme Testi- Bölüm A

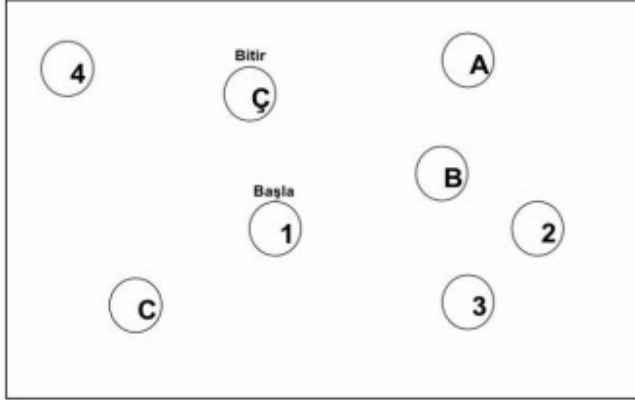
ÖRNEK

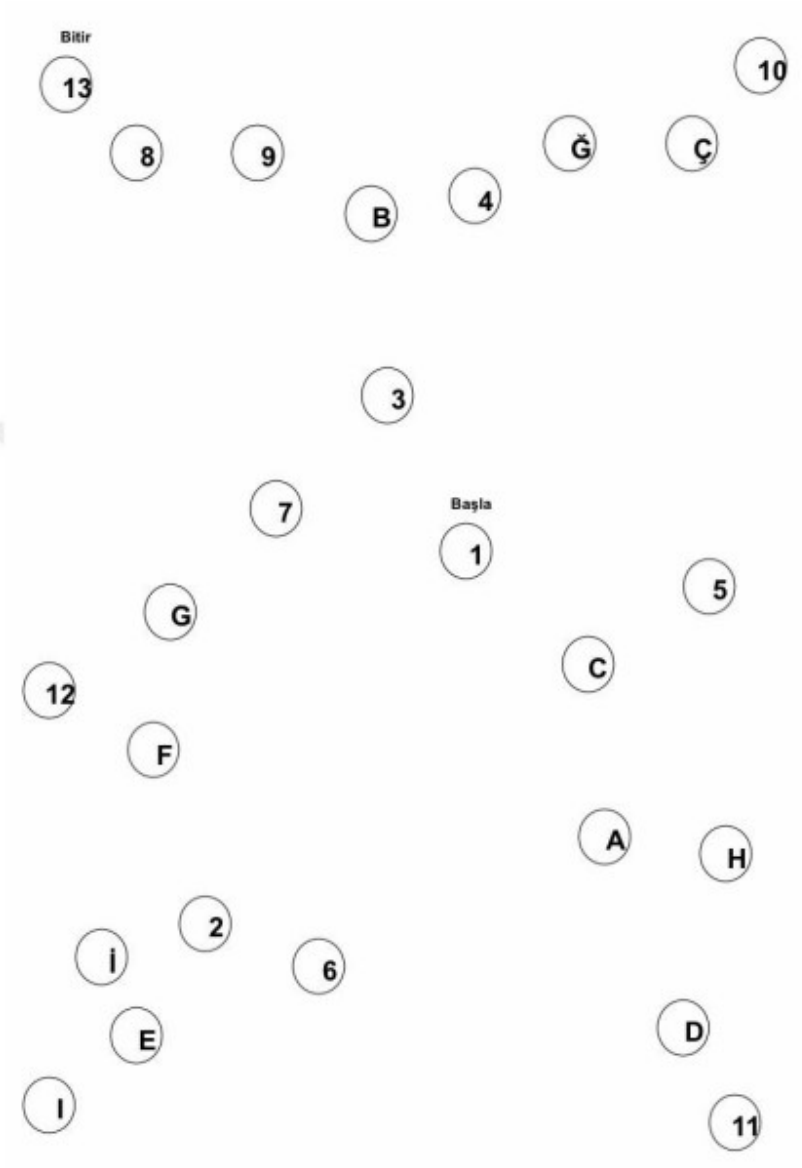




İZ SÜRME TESTİ- Bölüm B

ÖRNEK





Tarama Soruları:

Son 30 gün içinde aşağıda belirtilen durumlarda ne kadar güçlük çektiniz?
(s4 ve s5 dışındaki maddeler için ortak soru kökü)

	hiç	hafif	orta derecede	çok fazla	aşırı/hiç yapamıyorum
S1. Uzun süre ayakta durma (30 dakika kadar)	1	2	3	4	5
S2. Evle ilgili sorumlulukları yerine getirme	1	2	3	4	5
S3. Yeni işler öğrenme (yeni bir yol vb.)	1	2	3	4	5
S4. Sosyal faaliyetlere herkes kadar katılabilmekte (toplantılar, eğlenceler, dini faaliyetler vb.) ne kadar sorunla karşılaştınız?	1	2	3	4	5
S5. Sağlık sorunlarınızdan duygusal olarak ne kadar etkilendiniz?	1	2	3	4	5
S6. On dakika süreyle bir işe dikkatini verebilme	1	2	3	4	5
S7. Bir kilometre dolayında uzun mesafe yürütme	1	2	3	4	5
S8. Banyo yapma	1	2	3	4	5
S9. Giyinme	1	2	3	4	5
S10. Tanınmadığınız insanlarla ilişki kurma	1	2	3	4	5
S11. Bir arkadaşlığı sürdürme	1	2	3	4	5
S12. Hergün yapmak zorunda olduğunuz işleri yürütme	1	2	3	4	5

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatağa geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yansı veya sabah erkenden uyandınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuzalete çıktınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duyduunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?
 Çok iyi Oldukça iyi Oldukça kötü Çok kötü
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1 -2 kez Haftada 3'ten çok
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1 -2 kez Haftada 3'ten çok
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeterli kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
 Hiç problem oluşturmadı Bir dereceye kadar problem oluşturdu
 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok Partneri aynı odada fakat aynı yatağa değil
 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var Partner aynı yatağa
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Boyko DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989;May;29(2):193-213

Translasyon: Dr. Evren Savaş 2022