

HIZLANDIRILMIŞ ARALIKLI TETA PATLAYICI STİMÜLASYON PROTOKOLÜ İLE BİPOLAR DEPRESYONDA REMİSYON VE TAKİP

Sercan SİVLİM¹, Hayri Can ÖZDEN²,
A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU³, Ş. Can GÜREL⁴

Sayın Editör,

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS), pek çok ruhsal hastalığın tedavisinde ve ruhsal hastalıklarda araştırma amacıyla kullanılmaktadır (Altınbaş ve ark. 2007, Yıldız ve ark. 2015). Aralıklı Teta Patlayıcı Stimülasyon (Intermittent Theta Burst Stimulation- iTBS), 10 - 20 Hz ile uygulanan, Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS)'a benzer etki gösteren bir tedavi protokolüdür (Blumberger ve ark. 2018). Standart iTBS protokolü 2018 yılında FDA tarafından tedaviye dirençli depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Hızlandırılmış Aralıklı Teta Patlayıcı Stimülasyon (Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation - aiTBS) ise, 5-10 gün boyunca tek bir günde uygulanan birden fazla iTBS seansını kapsayan protokollerini tarif etmektedir (Cole ve ark. 2024). Hızlandırılmış uygulamalarda tedavi sürecini tamamlamak için gereken gün sayısının azaltılması ana hedefdir. Ancak mevcut kanıtlara göre hem iTBS hem de aiTBS'nin bipolar depresyon tedavisi için etkinliği ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (Cole ve ark. 2024, McGirr ve ark. 2021).

Bu yazıda sunulacak vaka 25 yaşında bir kadın hastadır. Vakanın sunumu ile ilgili hastadan onamı alınmıştır ancak herhangi bir etik kurul başvurusu yapılmamıştır. İlki 2015 yılında olmak üzere her yıl kış aylarında başlayan ve üç ay süren; şu anki başvurusuyla benzer olarak çökkünlük, anhedoni, değersizlik, ölüm düşünceleri ile seyreden depresif dönemleri olmaktadır. 2015 ve 2017 yaz aylarında ise enerji artışı, az uyumasına rağmen dinç hissetme, amaca yönelik aktivite artışı, cinsel istek artışı ve çok para harcama ile giden hipomani dönemleri olmuştur. Bir başka deyişle, hastanın 2015

yılından bu yana sekiz depresyon, iki hipomani dönemi geçirdiği, hastanın duygudurum dönemlerinin mevsimsel özellik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu başvurusunda duloksetin 60 mg/gün ve lamotrijin 200 mg/gün tedavileri altındayken gelişen ve birkaç aydır devam eden depresif belirtileri olan hastanın ilk olarak ilaç tedavisi düzenlendi. İzlendiği bir buçuk yıl boyunca yeterli doz ve sürede antidepresan, duygudurum düzenleyici ilaç ve antipsikotik kombinasyonları ve 11 seans bilişsel davranışçı psikoterapi uygulanmasına rağmen yanıt alınamamış; ya tedavilerden yeterli fayda görmemiş ya da yakınmaları kısa bir süre sonra tekrarlamıştı. Hızlandırılmış iTBS için değerlendirildiğinde hasta üç aydır lamotrijin 400 mg/gün, bupropion 300 mg/gün, modafinil 100 mg/gün, olanzapin 5 mg/gün, sertralin 50 mg/gün kullanmaktaydı fakat depresif belirtileri devam etmekteydi.

Değerlendirme sonrasında hastanın sol dorsolateral prefrontal korteks yerleşimi, antropometrik olarak F3 – Beam yöntemi ile belirlendi (Mir-Moghtadaei ve ark. 2022). Hızlandırılmış iTBS protokolü, Neurosoft Neuro-MS/D markalı cihaz ve açılı Figure-of-eight bobin ile uygulandı. Motor eşik belirlenirken abductor pollicis brevis kasının kasılmasının gözlenmesi esas alındı. İstirahat halinde ardışık 10 uyarım boyunca stabil kasılmanın sağlanabildiği en düşük manyetik uyarım şiddeti istirahat motor eşik olarak belirlendi. Hızlandırılmış iTBS protokolü, %80 motor eşik değerindeki, bir seansta toplam 1800 vuru olacak şekilde, 50 Hz'lik üçlü vurulardan oluşan 2 saniye süren patlamalardan (5 Hz) ve 8 saniyelik aralıklardan oluşmaktaydı. Minimum 40 dakika aralıklarla günde 3 seans, iki hafta (sadece hafta içi günlerde olmak üzere, 10 gün) boyunca tekrarlandı. Tüm tedavi süreci boyunca günde 5400 vuru; toplam 54.000 vuru uygulandı. Hacettepe Üniversitesi Psikiyatrik İşlem Merkezi'nde görevli olan ve hastayı takip eden doktoru tarafından, hastaya aiTBS uygulanmadan hemen önce Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) (Hamilton 1960, Akdemir ve ark. 2001) ve Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) (Montgomery ve Asberg 1979, Kara-Özer ve ark. 2001) uygulanmış, aiTBS tedavisi ve remisyon süreci boyunca ölçümler haftada bir sıklıkta uygulanmaya devam edilmiştir. Remisyonun ardından hasta ayda bir sıklıkta görülmeye devam edilmiş ve her görüşmede

How to cite: Sivlim S, Özden HC, Anıl Yağcıoğlu AE ve ark. (2025) Hızlandırılmış Aralıklı Teta Patlayıcı Stimülasyon Protokolü ile Bipolar Depresyonda Remisyon ve Takip. *Türk Psikiyatri Derg* 36:30. <https://doi.org/10.5080/u27553>

Geliş Tarihi: 12.07.2024, **Kabul Tarihi:** 29.07.2024, **Çevrim İçi Tarihi:** 06.08.2024

¹Asist., ³Prof., ⁴Doç., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara; ²Uzm., Hatay Samandağ Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bl., Hatay.

Dr. Ş. Can Gürel, e-posta: scangurel@hacettepe.edu.tr

hastaya aynı doktor tarafından aynı ölçekler uygulanmıştır. aiTBS tedavisi süresince hastanın tedaviyi bırakmasına neden olacak düzeyde baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, yüzde karıncalanma, yüz kaslarında kasılma gibi herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Manik kayma, epilepsi nöbeti ortaya çıkmamıştır. İki haftalık tedavinin sonunda hastanın tedaviye yanıt verdiği (HAM-D ölçek puanında %50'den fazla düşüş) görüldü (Şekil 1). Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastanın depresif belirtileri düzelmeye devam etti. Tedavi sonlandırıldıktan bir hafta sonra yapılan muayenede hastanın remisyonunda (HAM-D puanı<7) olduğu saptandı (Şekil 1). Hastanın geçmişteki izleminde duygudurum dönemlerinin sık sık ve kendiliğinden gelişmesi nedeniyle aiTBS tedavisinin bitiminden sonra duygudurum düzenleyici ilaç tedavisine ihtiyacı olduğu düşünüldü. Olası bir duygudurum döneminden korumak amacıyla tedavisine lityum 2x300 mg/gün eklendi ancak hasta geçmişteki lityum kullanımında gelişen kilo artışı, tremor ve akne yan etkileri nedeniyle lityum tedavisini kullanmadı. aiTBS sonlandırıldıktan sonra hastaya geçmişte görece stabil izlendiği tedavi olan lamotrijin 400 mg/gün, olanzapin 5 mg/gün ve bupropiyon 300 mg/gün tedavileri yeniden başlandı. Hastanın altı aylık izleminde yakınmalarında herhangi bir artış veya bir depresme gözlenmedi. Tedavisinde herhangi bir ilaç değişikliği yapılmadı. Özetle, hastaya uygulanan

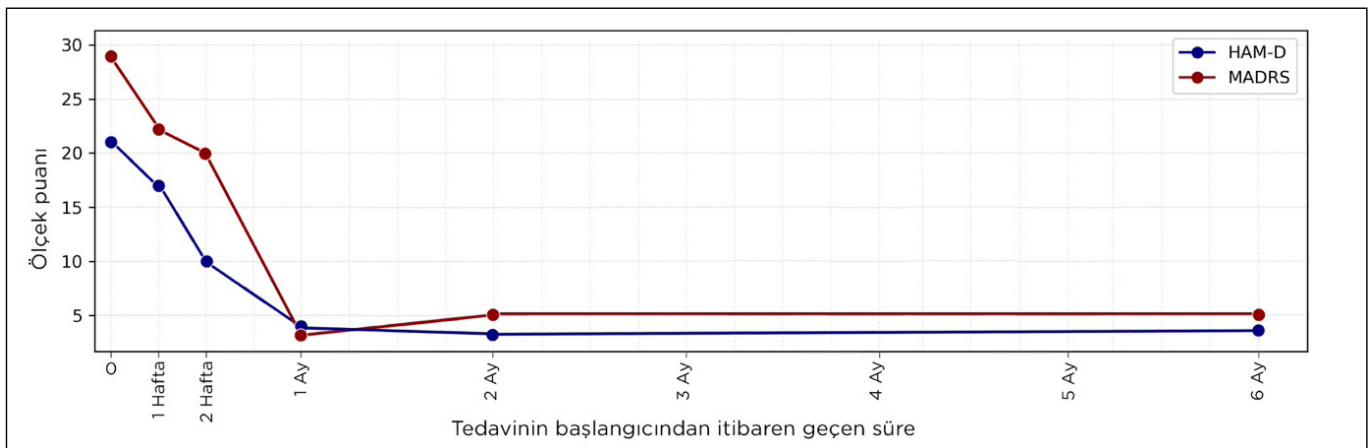
ölçeklerin puanları neticesinde, aiTBS ile ölçek puanlarında %80'den fazla azalma gerçekleşti ve remisyon altı aylık izlem süresince devam etti. Hastanın izlemi süresince depresif belirtilerini değerlendirmek için uygulanan HAM-D (Hamilton 1960, Akdemir ve ark. 2001) ve MADRS (Montgomery ve Asberg 1979, Kara-Özer ve ark. 2001) ölçeklerinden aldığı puanlar Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hızlandırılmış iTBS (aiTBS)'nin depresif belirtiler üzerindeki etkinliği ile ilgili bilgiler daha çok unipolar depresyon tanılı hasta bildirimlerinden gelmektedir. Bipolar depresyonda aiTBS'nin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır. Majör depresyon ve bipolar afektif bozukluk tanılı hastaların dahil edildiği, aiTBS uygulandıktan sonra depresif belirtilerde değişimi bildiren açık etiketli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında, bipolar afektif bozukluk tanılı hastaların belirtilerinde düzelme izlenmiş (Bröcker ve ark. 2019), bazılarında ise belirtilerde iyileşme gözlenmemiştir (Cantú ve ark. 2021, Williams ve ark. 2018). Bröcker ve arkadaşlarının (2019) uyguladığı aiTBS protokolü, her biri 20 ms arayla, her 200 ms'de bir tekrarlanan üç manyetik vuruyu içermektedir (Bröcker ve ark. 2019). Olumlu sonuç veren bu protokol, sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) üzerinde 5 Hz teta ritmi oluşturacak şekilde %80 motor eşik ile, her biri yaklaşık

Tablo 1. Hastaya İzlemi Sırasında Uygulanan HAM-D ve MADRS Ölçeklerinin Puanları

Tarih	HAM-D	HAM-D Ölçek Puanındaki Azalma (%)	MADRS
aiTBS tedavisi başlamadan önce	21	-	28
aiTBS tedavisinin birinci haftasının sonu	17	19	22
aiTBS tedavisinin ikinci haftasının sonu	10	52	20
aiTBS tedavisinin bitiminden bir ay sonra	4	81	3
aiTBS tedavisinin bitiminden iki ay sonra	3	86	5
aiTBS tedavisinin bitiminden üç ay sonra	3	86	5
aiTBS tedavisinin bitiminden dört ay sonra	3	86	5
aiTBS tedavisinin bitiminden beş ay sonra	3	86	5
aiTBS tedavisinin bitiminden altı ay sonra	4	81	5

aiTBS: Hızlandırılmış Aralıklı Teta Patlayıcı Stimülasyon, HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği, MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği



Şekil 1. Hastaya izlemi sırasında uygulanan HAM-D ve MADRS ölçeklerinin puanları. HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği, MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği

13 dakika süren, her seansta 1782 vurunun uygulandığı bir tedavidir. Hastalara toplamda 20 seans uygulandığı belirtilmiştir. Cantù ve arkadaşları (2021) ise aiTBS'yi, üç haftalık bir protokol dahilinde, ilk hafta üç gün, ikinci hafta iki gün ve son hafta bir gün olmak üzere toplamda altı gün ve 18 seans (her uyarı günü üç seans) olacak şekilde planlamışlardır (Cantù ve ark. 2021). Bu çalışmada da motor eşik %80 olarak belirlenmiş, sol DLPFC'ye 30 Hz'lik üçlü patlamalar 5 Hz'de tekrarlanmış, her seansta 600 vuru ve her uyarı gününde 1800 vuru uygulanmıştır. Williams ve arkadaşlarının (2018) yazısında bahsedilen vakaya ise 10 saniyede bir 3 vuru, sol DLPFC'ye %90 istirahat motor eşliğinde, 50-Hz'lik patlamalar ve 5-Hz'de 2 saniyelik aralar şeklinde verilmiştir (Williams ve ark. 2018). Günde 18.000 vuru, günde 10 seans şeklinde, beş gün boyunca (toplam 90.000 vuru) uygulanmıştır. Dolayısıyla, hastaların tedavi protokollerinde görülen seans sayısındaki, motor eşik değerindeki, toplam vurudaki farklılıklar tedavi yanıtının değişkenlik göstermesine sebep olmuş olabilir. Güncel bir sistemik gözden geçirme ve meta-analiz çalışması sonucunda yazarlar aiTBS'nin depresyon tedavisinde etkili olduğuna dair ön kanıt bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmanın da örneğini hem unipolar hem bipolar depresyon tanılı hastalar oluşturmaktadır (Cai ve ark. 2023). Bu çalışmada incelenen bazı araştırmalarda da aiTBS'nin bipolar depresyondaki etkinliği ile ilgili olumsuz sonuçlar bildirilmiş, bu sonuçların hasta grubu ve uygulama protokolündeki heterojenlik, uygulama alanını belirlemede nörogörüntülemenin kullanılmaması gibi sebeplerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Yazarlar, az sayıda ve heterojen gruplarla yapılan çalışmalara ek olarak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır (Cai ve ark. 2023).

Bipolar depresyondaki olumsuz sonuçların gösterildiği çalışmalarda %120 motor eşik değeri kullanıldığı görülmektedir (McGirr ve ark. 2021). Etkinliği artırmak amacıyla daha yüksek yoğunlukta uyarımlar uygulamanın, nöromodülatör etkiyi artırdığı varsayımı iTBS için yanlış olabilir. Başka bir çalışmada, katılımcılara uyarımlar %100, %75 ve %50 motor eşik değerlerinde uygulanmış ve uyarımlardan sonra korteks aktivitesindeki değişim elektroensefalografi (EEG) ile, yürütücü işlevlerdeki değişim ise n-geri görev testi (Kirchner 1958) ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda en büyük nörofizyolojik değişikliğin %75 motor eşik değeri kullanıldığında gerçekleştiği görülmüştür (Chung ve ark 2018). Dolayısıyla, sunduğumuz vakada uyarım dozunun düşük tutulması tedavinin başarısına katkıda bulunmuş olabilir.

aiTBS'nin etkinliği ile ilgili çalışmaların bir kısıtlılığı da izlemlerin uzun süreli olmamalarıdır. aiTBS'nin antidepresan etkisinin en az 4 hafta sürdüğü bilinmektedir (Cole ve ark. 2024) ancak daha uzun sürede depresif belirtilerin seyri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Sunulan bu vaka, %80 motor eşik değeri ile tedavi yanıtının ortaya çıkması ve altı aydan uzun süren izleminde depresif belirtilerin tekrarlama- niş olması bakımından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, aiTBS'nin bipolar depresyondaki etkinliği hakkında yeterli kanıt bulunmaması ya da olumsuz sonuçlar elde edilmesi uygulama farklılıkları ile ilgili olabilir. Uygun protokoller ile yapılan çok merkezli, geniş örneklemler ve katılımcıların uzun süre izlendiği randomize kontrollü çalışmalar sayesinde aiTBS'nin bipolar afektif bozuklukta etkin ve güvenli olup olmadığı saptanabilir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD ve ark. (2001) Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 42: 161-5.
- Altınbaş K, Oral ET, Vahip S (2007) İki Uçlu Bozuklukta Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 29: 30-7.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE ve ark. (2018) Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet Psychiatry* 391: 1683-92.
- Bröcker E, van den Heuvel L, Seedat S (2019) Accelerated theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for depression in South Africa. *S Afr J Psychiatr* 25: 1346-9.
- Cai DB, Qin ZJ, Lan XJ ve ark. (2023). Accelerated intermittent theta burst stimulation for major depressive disorder or bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr* 85: 103618.
- Cantù F, Schiena G, Sciortino D ve ark. (2021) Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: A case series. *Front Psychiatry* 12: 798847.
- Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE ve ark. (2018) Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Hum Brain Mapp* 39: 783-802.
- Cole E, O'Sullivan SJ, Tik M ve ark. (2024) Accelerated Theta Burst Stimulation: Safety, Efficacy, and Future Advancements. *Biol Psychiatry* 95: 523-35.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Kara-Özer S, Demir B, Tuğal Ö ve ark. (2001) Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 12: 185-94.
- Kirchner WK (1958) Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol* 55: 352-8.
- McGirr A, Vila-Rodriguez F, Cole J ve ark. (2021) Efficacy of Active vs Sham Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 4: e210963.
- Mir-Moghtadaei A, Siddiqi SH, Mir-Moghtadaei K ve ark. (2022) Updated scalp heuristics for localizing the dorsolateral prefrontal cortex based on convergent evidence of lesion and brain stimulation studies in depression. *Brain Stimul* 15: 291-5.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-9.
- Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS ve ark. (2018): High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain* 141: e18.
- Yıldız Mİ, Temuçin Ç, Ertuğrul A (2015) Şizofreni Hastalarında Belirtilerde ve Bilişsel İşlevlerdeki Değişimin Transkraniyal Manyetik Uyarım ile Ölçülen Kortikal İnhibisyon Parametrelerindeki Değişimle İlişkisi: Sekiz Haftalık Bir İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 26: 161-71.

Teşekkür: Yazarlar sunulan vakanın psikoterapisini yürüten Dr. Öğr. Ü. Talat Demirsöz'e teşekkürlerini sunmaktadır.