

Orta ve Şiddetli Depresyonda Tekrarlayıcı Transkranial Manyetik Stimülasyonun Nörobilişsel Fonksiyonlara Etkisi: Bir İzlem Çalışması



Gökçe KAVAK SİNANOĞLU¹, Özkan GÜLER², Zeynep ÇALIŞ³

ÖZET

Amaç: Transkranial manyetik stimülasyonun (TMS) hem tedavi sonrasında hem de takip sırasında depresif belirtileri ve nörobilişsel işlevleri nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya DSM-5 tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk tanılı, Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği puanı (Ham-D)>16 ve Beck Depresyon Ölçeği puanı (BDÖ)>18 olan toplam 65 hasta katılmıştır. TMS alan gruba tedavi öncesi, diğer gruba başlangıçta ve her iki gruba 1. ay ve 3. ay takiplerinde Ham-D, BDÖ ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), İz Sürme A ve B Testi, Stroop Renk ve Kelime Testi, Sayı Dizisi Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi ve Sözel Akıcılık Testi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmayı 65 hastadan 25 TMS alan, 26 TMS almayan hasta tamamlamıştır. TMS alan grupta 1. ayda hastaların %73,5 'i tedaviye tam yanıt vermişken TMS almayan grupta hastaların %29,03'ü tedaviye tam yanıt vermiştir ($p=0.001$). 3. ayda TMS alan grupta tedaviye yanıt oranı % 40'a gerilemişken, TMS almayan grupta bu oran %42,3'e yükselmiş ve iki grup arasındaki anlamlı fark ortadan kalkmıştır ($p=0,918$). Bilişsel açıdan her iki grupta başlangıca göre 1.ay ve 3. ay takiplerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sonuç: TMS'nin akut antidepresan etkinliğinin oldukça iyi olduğu ancak takip süreçlerinde bu etkinliğin giderek azaldığı görülmüştür. Bilişsel fonksiyonlar üzerine ise kısmi iyilik hali görülse de bu iyilik hali istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır.

Anahtar Sözcükler: Bilişsel işlevler, depresyon, transkranial manyetik stimülasyon

ABSTRACT

Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Neurocognitive Functions in Moderate and Severe Depression: A Follow-up Study

Objective: We aimed to investigate the effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) on depressive symptoms and neurocognitive functions during treatment and follow-up.

Methods: A total of 65 patients diagnosed with major depressive disorder, with a >16 scores in Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) and a >18 scores in Beck Depression Inventory (BDI), participated in the study. The Ham-D, BDI, Beck Anxiety Inventory (BAI), Trail Making Tests A and B, Stroop Colour and Word Test, Number Sequence Test, Öktem Verbal Memory Processes Test, and Verbal Fluency Test were administered at baseline, 1st-, and 3rd-month for both treatment and control groups.

Results: A total of 65 patients were enrolled in the study, of whom 25 in the TMS group and 26 in the non-TMS group completed the follow-up. At the first month, 73.5% of patients in the TMS group showed a full treatment response, compared to 29.03% in the non-TMS group ($p=0.001$). At the third month, the treatment response rate decreased to 40% in the TMS group, whereas it was 42.3% in the non-TMS group, and the significant difference between the groups disappeared ($p=0.918$). In terms of cognitive functions, no significant changes were observed in either group at the first- and third-month follow-ups compared to baseline.

Conclusion: TMS had a strong acute antidepressant effect; however, this effect diminished over time during the follow-up period. Although partial improvement was observed in cognitive functions, this improvement did not reach statistical significance.

Keywords: Cognitive functions, major depressive disorder, transcranial magnetic stimulation

Atfifin: Kavak Sinanoğlu G, Güler Ö, Çalış Z (2025) Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Neurocognitive Functions in Moderate and Severe Depression: A Follow-Up Study. *Türk Psikiyatri Derg* 36:439–449. <https://doi.org/10.5080/u27539>

Geliş Tarihi: 08.06.2024, **Kabul Tarihi:** 09.01.2025, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 27.08.2025

¹Uzm., Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Antalya; ²Prof., ³Psikolog, Selçuk Üniv., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Konya, Türkiye

Gökçe Kavak Sinanoğlu, e-posta: drgokcececek@gmail.com

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), yüksek oranda nüks ve yeti yitimine neden olan en yaygın görülen psikiyatrik hastalıklardan birisidir (Gilmour ve Patten 2007). Hastalar antidepresan tedaviyle remisyona girseler dahi sıklıkla yorgunluk ve bilişsel işlevlerde bozukluk gibi depresyona dair kalıntı belirtilerinin devam ettiği görülmektedir (Stahl ve ark. 2003). Yapılan çalışmalar bireysel çalışmalardaki heterojenliğe rağmen MDB'de en çok tekrarlayan bulguların özellikle dikkat, bellek, psikomotor hız ve yürütücü işlev gibi çeşitli alanları kapsadığını göstermektedir (Bortolato ve ark. 2016). Bu nedenle bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesi yeni geliştirilen tedavilerin ana hedefleri arasındadır (Dam ve ark. 2022).

Son yıllarda non-invaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ön sıralarda tercih edilen bir biyolojik tedavi yaklaşımı olmuştur (Rachid 2018). Duygudurum bozukluğu tedavisinde TMS kullanımına ilişkin öneriler Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavileri (CANMAT) kılavuzunda yüksek ve düşük frekanslı TMS için kanıt seviyesini 1 olarak açıklanmıştır (Lefaucher ve ark. 2020). Depresif bireylerde fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında, sol prefrontal kortekste azalmış bir aktivite (özellikle Broadman alanları BA 9 ve BA 46'da) subgenual, anterior singulat korteksleri içeren bir kortikosubkortikal ağda değişmiş bir aktivasyon bildirilmiştir. TMS tedavisi hem akut hem de uzun dönemde yüksek frekanslı (HF) TMS kullanarak sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) üzerindeki aktiviteyi artırma hipoteziyle bir aktivasyon potansiyeli oluşturarak antidepresan tedavi etkinliği göstermektedir. Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon'un (rTMS) uyarılan bölgede yavaş ve uzun süreli nöroplastik değişikliklere neden olduğu bu değişikliklerin; dopaminergic, adrenergik nörotransmitter düzenlemesinin yanı sıra gen ekspresyonuna da neden olduğu düşünülmüştür (Bagherzadeh ve ark. 2016). Ayrıca rTMS'nin beyin kaynaklı nörotrofik faktör'ün (BDNF) plazma seviyesini arttırdığı (Yukimasa ve ark. 2006), depresyonda bozulan Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını (HPA) düzenlediği (Keck 2003), Interferon- α düzeyini artırıp antiinflamatuvar etki gösterdiği (Bikson ve ark. 2020), periakuat gri madde ve anterior singulat içinde endojen opioid salınımını artırdığı bu etkileriyle de antidepresan etki gösterebildiği bildirilmiştir (de Andrade ve ark. 2011).

Depresyon tedavisi algoritmasında TMS'nin ne zaman uygulanması gerektiği ise tam olarak aydınlatılmamış olsa da klinik pratikte; iki farklı farmakolojik tedaviye yanıt alınamamış hastalara ve 65 yaşın altındaki hastalara depresif atak başlangıcında uygulandığında TMS tedavisinin başarı oranının daha yüksek olabileceği düşünülmüştür (George ve Aston-Jones. 2010). Yüksek bir tedavi direnci skorunun, uzun süren atak süresinin, ileri yaşın ve psikotik semptomların TMS'ye tedavi yanıtı için negatif belirleyiciler olduğu bildirilmiştir (Ünsalver ve Tarhan. 2017).

TMS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin, insan beyinde öğrenme ve hafıza alanında kilit rol oynayan uzun vadeli potansiyelizasyonda değişikliğe yol açarak yaptığı (Gentner ve ark. 2008) uzun süredir bilinmektedir. Son yıllarda TMS ile birlikte yapılan görüntüleme çalışmalarının yaygınlaşmasıyla rTMS'nin darbeleriyle sinaptik bağlantılarda artışa yol açarak beyin devrelerinin uyarılabilirliğini veya plastik değişiklikleri etkilediği, çeşitli reseptörlerin ve diğer nöromodulatorların ifade seviyelerini etkilediği, dağılık beyin devrelerinin işlevlerini düzenlediği (Sharbafshaaer ve ark. 2023) bildirilmiştir. Yüksek frekanslı uyarım sırasında gösterilen bölgesel serebral kan akışı artışları (Loo ve ark. 2003) ve uyarımdan hemen sonra prefrontal gama salınımlı aktivitedeki artışların bilişsel fonksiyonları güçlendirdiği bildirilmiştir (Barr ve ark. 2009). DLPFK'de HF-rTMS'nin, anti-inflamatuvar yanıtı indükleyerek biliş üzerinde anında bir etki gösterebileceği (Cha ve ark. 2022) ayrıca TMS'nin bilişsel performansı etkilemede rol oynadığı gösterilen süperoksit dismutaz aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Zhu ve ark. 2019). Vasküler bilişsel bozukluğu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, artmış glutamat nörotransmisyonunun bilişsel işlevin korunmasına katkıda bulunabileceği hipotezi ortaya konmuştur (Pennisi ve ark. 2016).

TMS tedavisinin depresyondan bağımsız olarak demans hastaları ve hafif bilişsel bozukluk hastalarında bilişsel güçlendirmede etkili olduğuna (Vincenzo Di Lazzaro ve ark. 2021) dair yayınların olması depresyona bağlı bilişsel yeti yitiminde nasıl etki ettiğine dair merak uyandırmıştır. Bu çalışma prefrontal kortekse tekrarlanan rTMS uygulamasının, DLPFK tarafından desteklenen yönetici bilişsel fonksiyonlarda genel bir iyileşmeye neden olacağı hipotezi kurularak hem TMS'nin MDB'de akut ve takip süreçlerinde etkinliğinin ne yönde değiştiği hem de TMS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerinde iyileştirici gücü olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Bu çalışmanın hipotezleri şunlardır:

Orta ve şiddetli majör depresyon tanılı hastalarda TMS tedavisi depresif belirtilerde azalma sağlayacaktır.

Orta ve şiddetli majör depresyon tanılı hastalarda TMS tedavisi, sadece ilaç tedavisi alan orta ve şiddetli major depresyon hastalarına nazaran takip süreçlerinde depresyonu tedavi etme üzerine daha etkili olacaktır.

Orta ve şiddetli majör depresyon tanılı hastalarda TMS tedavisi uygulaması, sadece ilaç tedavi alan orta ve şiddetli major depresyon tanılı hastalara göre bilişsel fonksiyonlar üzerine daha fazla iyileşme eğilimi gösterecektir.

Takip süreçlerinde orta ve şiddetli major depresyon tanılı hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki iyileşme TMS tedavisi uygulanan grupta, sadece ilaç tedavi alan orta ve şiddetli major depresyon tanılı hastalara göre daha fazla olacaktır.

YÖNTEM

Katılımcılar ve Protokol

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.07.2021 tarihli toplantısında alınan (E-40209705-050.01.04-113332 sayılı karar) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan alınan 09.09.2021 tarihli (E-68869993-511.06-532642 sayılı karar) onaylarından sonra başlanmıştır. Çalışma öncesi tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır. Bu çalışmada yapılan tüm uygulamalar, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'ne ve daha sonraki düzeltmelerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun yapılmıştır.

Çalışma örneklemini Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran 18-65 yaş arasındaki, DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme - Klinisyen Versiyonu ile major depresif bozukluk tanısı almış, depresyon ölçek puanlarına göre orta ve şiddetli depresyon kriterlerini sağlayan, Ham-D>16 ve BDÖ>18 olan (Eskin ve ark. 2013, Akdemir ve ark. 1996), hekimi tarafından TMS tedavisi uygun görülen, TMS tedavisinin yanı sıra farmakolojik tedavisine devam eden 32 gönüllü ve farmakolojik tedavi almaksızın sadece TMS tedavisi alan 2 gönüllü (toplam 34 kişi) ile eş zamanlı olarak kliniğimize başvuran aynı kriterleri sağlayan TMS tedavisi almayan sadece farmakolojik tedavi alan 28 ve geçmişte farmakolojik tedavi almış ancak şu anda farmakolojik tedaviyi kabul etmeyen 3 gönüllüden (toplam 31 kişi) oluşmaktadır. Her iki grup katılımcılarında tanı düzeyinde ek psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. TMS tedavisi alan gönüllülerin eş zamanlı olarak mevcut farmakolojik tedavisine devam edilmiştir (2 kişi sadece TMS tedavisi almıştır). Kontrol grubu olarak gönüllülerin TMS tedavisi öncesi, 20 seans TMS tedavisi uygulandıktan (1 ay) sonra ve 3. ay sonraki yapılacak olan kontrollerinde depresif semptomlardaki ve bilişsel fonksiyonlarındaki değişim izlenmeyi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalara BDÖ, Ham-D, BAÖ ölçekleriyle birlikte psikolog tarafından nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında olmayan, araştırmacı tarafından uygulanacak DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme - Klinisyen Versiyonu ile depresyona eşlik eden başka bir ruhsal hastalık tanısı konan hastalar, bilinen epilepsi tanısı ve serebrovasküler hastalığı olan, serebrovasküler olay tanısı olan, aktif intihar düşünceleri olan, psikotik belirtili majör depresyon bozukluğu tanısı almış olan, manyetik etkilere girebilecek kafa içi implant, pacemaker vb. cihaz kullanan kişiler ve bilişsel yetmezlik tanısı olan kişiler dahil edilmemiştir.

TMS Protokolü

TMS tedavi protokolü; Selçuk Üniversitesi Tıp Psikiyatri Kliniğinde, TMS ünitesinde, psikiyatri hemşiresi ve hastanın tedavilerinden sorumlu hekimi denetiminde, Magventure TMS terapi cihazı kullanılarak uygulanmıştır. Çalışmadaki cihaz Magventure TMS terapi olup, gelişmiş yüksek performanslı bir manyetik stimülatördür. Çalışmada kullanılan koil MC-B70 koili kelebek şeklinde soğutmasız, odaklanmış

stimülasyon için uygun bir koilidir. Kavisli şekilleri yakından takip etmek için hafifçe bükülür.

Uygulamanın ilk seansında orta interaurikular hattın verteks-ten 5 cm laterale kademeli arttırılan uyarı ile kontralateral el parmaklarında istemsiz kasılmanın görüldüğü İstirahat Motor Eşiği (İME) tespiti yapılmıştır. Tespit edilen motor eşiğin %120'si tedavinin uygulama şiddeti olarak tespit edilmiştir. Tedavinin uygulama yeri ile ilgili olarak ise "5 cm kuralı" uygulanmıştır. Bu kurala göre motor eşiğin tespit edildiği motor korteks noktasından parasagittal plan üzerinde 5 cm anterioru uygulama yeri olarak kabul edilmiştir. Bu alan sol DLPFK bölgesidir. Sol DLPFK uygulama yeri olarak belirlendikten sonra bobin sagittal hatta 45° lik bir açı ile saçlı deri üzerine konumlandırılmıştır.

Her TMS seansı; 10 Hz frekansta, 3900 milisaniye süren her dizide 40 atım olmak üzere, diziler arasında 26 saniye boşluk bırakılarak, ardışık 75 dizi şeklinde uygulanmıştır. Her seans yaklaşık 37 dakika sürmüştür. Hastalara toplam 20 seans TMS uygulanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Hamilton Depresyon Ölçeği (Ham-D): Tanı koydurmaktan ziyade, depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiş bir ölçektir (Hamilton 1967). Somatik yakınmaları daha ön planda değerlendirmeye eğilimlidir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında test edilmiştir. En yüksek puan 53'tür. 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 (Akdemir ve ark. 1996). Çalışmada ölçek klinisyen tarafından uygulanmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Beck Depresyon Envanteri, depresyonun karakteristik tutumlarını ve semptomlarını ölçen 21 maddelik, öz bildirim derecelendirme envanteridir (Beck ve ark. 1961). Ölçek kişinin kendisi tarafından doldurulur. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, depresyon belirtilerinin derecesini objektif olarak belirlemektir. Uygulama günü de dâhil olmak üzere, geçirilen son bir hafta içinde, kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. (Hisli 1988). BDÖ derecelendirmesinde 8 ve altındaki skorlar depresif olmayan, 8 ile 17 arasındaki skorlar hafif derecede depresyon, 18 ile 29 arasındaki skorlar orta derecede depresyon, 30 ve üstündeki skorlar ise ağır depresyon olarak tanımlanmaktadır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından 1988 yılında oluşturulmuştur (Eskin ve ark. 2013). Çalışmada ölçek hasta tarafından doldurulmuştur.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ): Ölçek son bir hafta içinde yaşanan anksiyete belirtilerini sorgulamak için geliştirilmiş öz bildirim ölçeğidir (Beck ve ark. 1988). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1998 yılında Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Anksiyetenin bilişsel yönlerini ölçmeyi hedefleyen Ölçekten alınan toplam puan, 8- 15 puan arası ise düşük düzeyli anksiyete; 16-25 puan arası ise orta düzeyli anksiyete, 26-63 puan

arası ise yüksek düzeyde anksiyete düşünülmektedir (Ulusoy ve ark. 1998). Çalışmada ölçek hasta tarafından doldurulmuştur.

İz Sürme Testi: İlk olarak 1938'de Partington tarafından geliştirilmiş ilk olarak Ordu Bireysel Test Bataryası'nın bir parçası olarak yayınlanmıştır (Partington ve Leiter 1949). İz sürme Testi'nin bu ilk hali A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Ölçtüğü beceriler şunlardır; çalışma belleği, görsel arama, karmaşık görsel tarama, dikkat hızı bağlı motor işlevler, işleme hızı, çeviklik planlama, sıralama becerisi, problem çözme, görsel-motor izleme, görsel uzamsal işlevler, görsel-kavramsal beceriler, bilişsel esneklik, zihinsel esneklik, set kaydırma (set değiştirme), tepki ketlemesidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2007 yılında Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Cangöz ve ark. 2007). İlk bölüm (iz sürme A), bireylerin kalemini kağıttan kaldırmadan, içinde sayılar (1-25) olan daireleri sayısal sırayla birleştiren bir çizgi çizmesi istenmiştir. İkinci bölüm ise (iz sürme B), A'dan L'ye kadar olan harflerden ve 1'den 13'e kadar olan sayılardan oluşur ve bireyler, sayılar ve harfler arasında sıralı bir şekilde (yani 1-A, 2-B, 3-C...) dönüşümlü bir çizgi çizmeleri istenmiştir. Her bölüm için tepki süreleri ve hata sayısı kaydedilmiştir. Bu test katılımcılara klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

Stroop Testi TBAG Formu: Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı McKeen Cattell (1886) tarafından keşfedilmiştir ve temelde bir "renk-kelime bozucu etkisi" olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir (Stroop JR.1935). BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Türk Formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Türk Formunun adına TÜBİTAK'ın BİLNOT Bataryası projesini destekleyen Temel Bilimler Araştırma Grubuna (TBAG) ithafen, Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir (Karakaş ve Başar, 1993). Algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir "bozucu etki" altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve ayrıca odaklanmış dikkati ölçmektedir. Test daha çok sol frontal lob ve özellikle orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır (S Karakaş ve ark. 1999). Stroop Testi (ST) 5 ayrı karttan oluşmaktadır. ST'de; ST-1 ve ST-2 okuma hızı, ST-3 ve ST-4 ise renk söyleme hızı, ST-5 ise bozucu etki altında bir görevi yerine getirmeyi değerlendirmiştir. Bu test katılımcılara klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT): İlk olarak Zangwill tarafından geliştirilmiştir (Zangwill, 1943). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bellek ve öğrenme yeteneğini ölçmektedir. Test medial temporal alan, hippokampus ve diğer limbik sistem yapılarının hasarına duyarlıdır (Karakaş ve Karakaş 2001). Testte 1'den 9'a kadar olan sayıların karışık bir biçimde sıralanmıştır. 8 ve 9 sayılı diziden oluşan iki adet rakam dizisi bulunmaktadır. Gönüllünün yaşı ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilmiştir ve sırayla okunmuştur. Kişiden bu diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenmiştir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanmıştır ve kişi doğru diziyi artarda iki

kez tekrarladığında teste son verilmiştir. Bu test katılımcılara klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

Sözel Öktem Bellek Süreçleri Testi: Sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü araştırılması için geliştirilmiş bir testtir. Sol Hipokampus Medial Temporal Lob Frontal Lob ölçümlerinde kullanılır. Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe transfer, uzun süreli bellek deposunda koruyabilme; geri getirip hatırlama, tanıyarak hatırlamayı, hipokampal tipte bellek kaybı, dikkate sekonder tipte bellek kaybını değerlendirir. Bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Kişinin anlık belleği, öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçlerini değerlendirir (Öktem 1992). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1992 yılında Öktem ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Öktem 1992). Test yapılırken yapılan ilk denemede hatırlanan kelime sayısı anlık bellek ve dikkati sürdürebilme süreçleri hakkında gönüllüye bilgi verilmiştir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenmiş ve cevapların toplamı öğrenme puanını oluşturmuştur. Uygulamanın 40 dakika sonrasında katılımcının 15 kelimeden kaçını hatırladığı ise uzun süreli sözel bellek performansını değerlendirilmiştir ve katılımcının kendiliğinden hatırlama puanını oluşturulmuştur. Listede olmayan kelime sayısı ise Uzun süreli bellek yanlış hatırlama olarak değerlendirilmiştir. Uzun süreli bellek kapsamında hatırlanmayan ve ipuçlarıyla tanınan kelime sayısı tanıma bölümünü oluşturmuştur. Bu test katılımcılara klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

Sözel Akıcılık Testi: Sözel akıcılık testleri, kişinin dil becerisi ve yürütücü işlevleri başta olmak üzere birçok bilişsel alanı değerlendiren ölçme araçlarıdır. 1967 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir (Benton 1967) sözel akıcılık testleri semantik, fonemik ve eylem akıcılığı alt türleri kullanılarak uygulanmaktadır (Borkowski ve ark. 1967). Testin orijinalinde F, A, S kelimeleri kullanılmasına rağmen ülkemizde yapılan standartizasyon çalışmasında K, A, S kelimeleri kullanılmıştır (Umacı 1997) Bu nedenle çalışmada fonemik akıcılık için sırayla K, A ve S harfleri ayrı ayrı olarak değerlendirilmiştir. Semantik akıcılık içinse markette bulunan malzemeler kategorisi kullanıldı. Her biri için 1 dakika içerisinde bu harflerle başlayan nesne ve kavramları sıralamaları istendi. Tüm kelimeler kaydedilerek toplam doğru kelime sayısı ve hatalı kelimeler tespit edildi. Bu test katılımcılara klinik psikolog tarafından uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 21.0 paket programı ve R version 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) programları kullanıldı. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk'in normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, varyansların homojenliği ise Levene homojenlik testi ile kontrol edildi. Sayısal verilerin sunulmasında normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya düzeltilmiş

ortalama (%95 güven aralığı), normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler ise ortanca (en az - en fazla) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ise sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak tanımlandı. Grupların demografik özelliklerinin kıyasında bağımsız örneklem t-testi veya ki-kare testlerinden yararlanıldı. Ayrıca, her bir grupta BDÖ, BAÖ, Ham-D, İz sürme A ve B testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Sayı Dizisi Testi, Stroop testi ve Sözel Akıcılık testlerinin zamana göre değişimleri (başlangıç, 1.ay ve 3.ay takip) Tekrarlı Ölçümlerde varyans analizi veya Friedman testi ile araştırıldı. Bu testler sonucunda anlamlı çıkan ölçümlerin belirlenmesi için sırasıyla, Bonferroni güven aralıkları ve Bonferroni düzeltilmeli Nemenyi post-hoc testlerinden yararlanıldı. Friedman testi sonucunda anlamlı bulunmayan parametrelerin post-hoc kıyasında ise Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi ile p-değerleri hesaplandı. Bununla birlikte, her bir ölçüm zamanında çalışma gruplarının karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t-testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Fakat başlangıçta gruplar arasında fark bulunan parametrelerin 1.ay ve 3.ay takiplerinin kıyasında, yanlılık olmamasını sağlamak için başlangıç ölçümleri kontrol altına alınarak analiz edilmesi gerektiğinden, normal dağılım gösteren parametreler için kovaryans analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise iki regresyon doğrusunun eşitliğini test eden ve parametrik olmayan kovaryans analizi yöntemlerinden biri olan Quade metodu kullanıldı. Çalışma gruplarının 1. ve 3. aydaki remisyon oranları Yates süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi ile kıyaslandı. İstatistiksel hipotezlerin değerlendirilmesi için anlam seviyesi %5 alındı.

BULGULAR

Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Çalışma 18-65 yaş aralığında olan 18 kadın, 16 erkekten oluşan 34 TMS tedavisi alan major depresyon tanılı gönüllü ve 18 kadın, 13 erkekten oluşan 31 sadece ilaç kullanan major depresyon tanılı gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmayı 25

TMS alan ve 26 TMS almayan hasta tamamlamıştır. TMS tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması 35,58±13,67 TMS almayan grubun yaş ortalaması 33,06±12,31 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. TMS alan hastalar ve TMS almayan hastalar arasında cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, çalışma durumu ve yaşadığı bölge açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

MDB'nin klinik özellikleri TMS alan ve almayan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında, iki grup arasında hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, mevcut farmakolojik tedavi öyküsü, yatarak tedavi öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık öyküsü, intihar girişimi öyküsü, sigara alkol ve madde kullanımı öyküsü, açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. TMS alan hastaların TMS almayan hastalara göre daha fazla depresif epizod yaşadığı görülmüştür. Grupların geçmiş tedavi öyküsü ve mevcut farmakolojik tedavi öyküsü açısından arasından anlamlı bir farklılık bulunmuştur. TMS alan gruptaki hastaların %14,7'sinin (n:5) geçmişte nöromodülasyon tekniklerinden yararlandığı görülmüştür. Geçmişte nöromodülasyon tedavisi alan hastaların tedavilerinin üzerinden bir yıldan uzun süre geçmiştir. Grupların major depresif bozukluk klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

TMS Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Her iki grubunda BDÖ skorlarında başlangıçta göre 1. ay ve 3. ay kontrollerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Grupların 1. ay ve 3. ay BDÖ skorları arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında BDÖ skorları arasında anlamlı farklılık olmasından dolayı takip süreçlerinin istatistiksel verileri bu farklılık hesaba katılarak hesaplanmıştır. Grupların depresyon ölçek puanlarındaki ortalamalar ve değişim Tablo 3'te belirtilmiştir. BAÖ puanları açısından başlangıçta ve takip süreçlerinde gruplar arasında anlamlı bir

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

		TMS	Kontrol	p
Yaş (ort ± SS)		35,58 ±13,67	33,06 ±12,31	0,439 ^a
Cinsiyet (n)	Kadın	18	18	0,869 ^b
	Erkek	16	13	
Medeni durum (n)	Evli	19	9	0,111 ^b
	Bekar	13	19	
	Boşanmış/Dul	2	3	
Eğitim durumu (ort ± SS)		10,85 ±3,9	12,32 ±4,8	0,143 ^a
Çalışma durumu (n)	İşsiz	25	20	0,772 ^b
	Çalışan	9	11	

TMS: TMS tedavisi alanlar Kontrol: TMS tedavisi almayanlar

^aBağımsız gruplar için T testi, ^bKi Kare testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma ,n:sayı

Tablo 2. Grupların Majör Depresif Bozukluk Klinik Özellikleri

		TMS	Kontrol	p
Hastalık Başlangıç Yaşı(ort ± SS)		23±9,01	22±9,17	0,754 ^a
Hastalık Süresi (ort ± SS)		13,08±9,6	10,75±8,39	0,162 ^a
Hastalık Epizodu (ort ± SS)		5,91±3,64	3,38±1,76	<0,001 ^a
Geçmiş Tedavi Öyküsü(n, %)	Farmakoterapi	15(%44,1)	27 (%87)	<0,001 ^b
	Psikoterapi	2(%5,9)	0 (%0)	
	EKT ya da TMS	5 (%14,7)	0 (%0)	
	Kombine Tedaviler	12(%35,3)	4 (%13)	
Güncel farmakolojik tedavi	Farmakolojik tedavi yok	2(%5,8)	3(%9,6)	0,127 ^b
	SSGI monoterapi	10(%29,4)	16 (%51,6)	
	SNGI monoterapi	10(%29,4)	9 (%29)	
	Kombine antidepresan	12(%35,2)	3 (%9,6)	
Yataklı servis tedavi geçmişi	yok	26 (%76,5)	28(%90,3)	0,271 ^b
	var	8 (%23,5)	3(%9,6)	
Fiziksel hastalık öyküsü	yok	17 (%50)	14 (%45,2)	0,805 ^b
	var	17(%50)	17 (%54,8)	
İntihar girişimi öyküsü	yok	24 (%70,6)	24(%77,6)	0,583 ^b
	var	10 (%29,4)	7 (%22,6)	
Aile öyküsü	yok	16 (%47,1)	17 (%54,8)	0,802 ^b
	var	18 (%52,9)	14 (%45,16)	
Sigara	var	13 (%38,2)	9 (%29)	0,880 ^b
	bırakmış	2 (%5,9)	8 (% 25,8)	
	yok	19 (%55,9)	14 (45,2)	
Alkol	var	2 (%5,9)	7(%22,58)	0,229 ^b
	bırakmış	3(%8,8)	3 (%9,6)	
	yok	29 (%85,3)	21(%67,7)	
Psikoaktif madde kullanım öyküsü	var	0 (%0)	0 (%0)	0,183 ^b
	bırakmış	1 (%2,9)	2 (%6,5)	
	yok	33 (97,1)	29 (%93,5)	

TMS: TMS tedavisi alanlar Kontrol: TMS tedavisi almayanlar, Kalın değerler istatistiksel anlamlılığı belirtir.

^aBağımsız gruplar için T testi; ^bKi Kare testi, SS: Standart sapma, n: Sayı, SSGI: Serotonin Gerilim İnhibitörleri, SNGI: Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Not: Alkol ve psikoaktif madde kullanımı bağımlılık kriterlerini karşılamamaktadır.

farklılık bulunmamıştır. Ancak TMS alan grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta başlangıca göre 1. ay kontrollünde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Her iki grupta da 3. ay kontrollünde ölçek puanlarındaki gerileme başlangıca göre devam etse de anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır. Grupların başlangıç Ham-D puanları 1. ay kontrolleri ve başlangıca göre 3. ay kontrolleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Ancak her iki grupta da 1. ay ve 3. ay arasında Ham-D puanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların depresyon ölçek puanlarındaki ortalamalar ve değişim Tablo 3'te belirtilmiştir.

Grupların Ham-D'ye göre tedaviye yanıt oranları karşılaştırılmıştır. 1. ay kontrolde TMS alan gruptaki depresyon skorlarındaki gerileme oranı TMS almayan gruba göre anlamlı

şekilde yüksek bulunmuştur. 3. ayda ise her iki grup arasında depresyon yanıtları arasındaki farklılık ortadan kalkmıştır. TMS alan grubun 1. ay kontrollünde %73,5'i (n=24) tedaviye yanıt vermişken TMS almayan grupta hastaların %29,03'ü (n=9) tedaviye yanıt vermiştir. 3. ayda TMS alan grupta tedaviye yanıt oranları %40'a gerilemişken, TMS almayan grupta tedaviye yanıt veren hasta sayısı artmıştır. Grupların Ham-D yanıtlarına göre karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur.

Uygulanan İz sürme A testi ve B Testi süreleri, sayı dizisi testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri testinde her iki grupta hem başlangıca göre 1. ay ve 3. ay kontrollerinde hem de 1. ay ve 3. ay kontrolleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 3. Grupların Depresyon Ölçeği Puanlarının Ortalaması ve Değişimi

		Başlangıç	1. ay	3. ay	Zamanla değişim (p)	Posthoc		
		Ort ± SS	Ortanca (min - max)	Ortanca (min - max)		0-1 ay	0-3 ay	1-3 ay
BDÖ	TMS	34,40 ± 10,29	15,88 (12,47-19,29)	17,93 (13,5-22,37)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,662
	Kontrol	23,79 ± 8,75	20,75 (16,95-24,54)	20,06 (15,53-24,59)	0,02	0,021	0,005	P<0,999
	Grup farkı (p)	p<0,001	0,076*	0,53*				
BAÖ	TMS	28,08 ± 12,86	17,47 ± 12,86	21,07 ± 12,24	p<0,001	p<0,001	0,1	p<0,999
	Kontrol	24,80 ± 11,16	19,57 ± 12,63	17,46 ± 12,30	0,02	0,007	0,31	P<0,999
	Grup farkı (p)	0,278	0,51	0,3				
Ham-D	TMS	20,85 ± 5,30	8,0 (6,18-9,83)	12,65 (9,93-15,37)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,62
	Kontrol	18,67 ± 3,28	12,09(10,08-14,11)	10,51 (7,73-13,28)	p<0,001	0,003	P<0,001	0,716
	Grup farkı (p)	0,049	0,005	0,287				

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, Ham-D: Hamilton Depresyon Ölçeği, TMS: TMS tedavisi alanlar Kontrol: TMS tedavisi almayanlar, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Çalışmayı 25 TMS tedavisi alan, 26 TMS tedavisi almayan hasta tamamlamıştır.

Zamanla değişim (p): Aynı grubun kontrol tarihlerinde değişen ölçek puanlarının karşılaştırılmasını ifade etmektedir. Tekrarlanan ölçüm varyans analizi ve Friedman testi. Anlamlı ölçümleri belirlemek için sırasıyla Bonferroni güven aralıkları ve Bonferroni düzeltilmiş Nemenyi posthoc testleri kullanıldı. Friedman testi sonucunda anlamlı olmayan parametrelerin post-hoc karşılaştırmasında Bonferroni düzeltilmiş Wilcoxon testi ile p değerleri hesaplandı.

Grup farkı (p): Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi

Başlangıçta gruplar arasında farklı olduğu tespit edilen parametrelerin 1. ve 3. ay takiplerinde karşılaştırılmasında yanlılığın önlenmesi amacıyla normal dağılım gösteren parametreler için kovaryans analizi ve Quade yöntemi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için iki regresyon çizgisinin eşitliğini test eden parametrik olmayan kovaryans analizi yöntemleri kullanıldı. Kalın değerler istatistiksel anlamlılığı belirtir.

Tablo 4. Ham-D Yanıtlarına Göre Grupların Karşılaştırılması

Ham-D	Tedaviye tanıt**	TMS (n,%)	Kontrol (n,%)	p
1.ay kontrol	Yok	3 (%8,8)	13(%41,93)	0,001
	Kısmi	6 (%17,16)	9 (%29,03)	
	Var	25(%73,5)	9(%29,03)	
3. ay kontrol	Yok	10 (%40)	9(%34,61)	0,918
	Kısmi	5 (%20)	6(%23,07)	
	Var	10 (%40)	11(%42,30)	

TMS: TMS tedavisi alanlar, Kontrol: TMS tedavisi almayanlar, çalışmayı 25 TMS alan, 26 TMS almayan hasta tamamlamıştır. Ham-D:Hamilton Depresyon Ölçeği, n :sayı

**Yanıt yok: Ham-D puanlarında azalma <%25, Kısmi yanıt: Ham-D puanlarında %25-%50 azalma, Yanıt: Ham-D puanlarında azalma ≥50

Uygulanan Stroop testinde ise kayda değer anlamlılık saptanmamıştır. TMS almayan grupta Sözel Akıcılık alt testi olan sözcüksel testte başlangıç noktasına göre 1. ay ile 3. ay arasında anlamlı fark bulunurken, başlangıç ile 1. ay ve 3. ay arasında anlamlı fark bulunamadı. TMS alan grupta ise Sözel Akıcılık alt testi olan sözcüksel testte başlangıç ile 1. ay arasında anlamlı fark bulunurken, başlangıç ile 3. ay ve 1. ay ile 3. ay arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda MDB tanılı hastalarda TMS'nin depresyonu tedavi etme konusunda akut etkinliğinin oldukça iyi olduğu ancak takip süreçlerinde bu etkinliğin zayıfladığını düşündürmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Tedaviye dirençli depresyonda (TDD) TMS'nin etkinliği değerlendirilmiş ve hastaların %63'nün tedaviye yanıt verdiği ve %42,1'i remisyona girdiği bildirilmiştir (Akpınar ve

ark. 2022). Literatürde bu çalışmadaki sonuca benzer şekilde depresif semptomlarda TMS tedavisinin oldukça etkin olduğunu ancak zamanla bu etkinliğin azaldığını ve idame TMS yapılması gerektiğini vurgulamıştır (Chang J 2020). Cohen ve arkadaşları ise MDB'li 204 hastayı kapsayan sol veya sağ DLPFK'e uygulanan rTMS tedavisinden sonra remisyon oranının ortalama 119 gün sürdüğünü raporlamışlardır (Cohen ve ark. 2009).

Çalışmaya katılan hastaların anksiyete şiddetini değerlendirmek için hastaların öz bildirimlerine dayanan BAÖ puanları karşılaştırılmıştır. Başlangıçta ve takip süreçlerinde TMS alan grupla TMS almayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak TMS alan grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta başlangıca göre 1. ay kontrolünde anlamlı farklılık gözlenmiştir ancak 3. ay kontrolünde anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır. Depresyon skorlarındaki gerilemenin anksiyete skorlarına yansımaları beklenen bir sonuç olmuştur. Yine akut tedavinin etkinliğinin takip

Tablo 5. Nöropsikolojik Test Performanslarının Karşılaştırılması

Test		Başlangıç	1. ay kontrol	3. ay kontrol	Zamanla değişim (p)	post hoc		
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS		0-1	0-3	1-3
İz sürme A testi	TMS	46,82 ± 17,71	46,54 ± 17	44,09 ± 28,84	0,384	0,204	0,081	0,394
	Kontrol	97,87 ± 14,47	34,88 ± 14,63	34,16 ± 14,98	0,781	0,234	>0,999	0,062
	Grup farkı (p)	0,06	0,111	0,286				
İz Sürme B testi	TMS	75,78 ± 43,54	80,62 ± 54,75	68,76 ± 12,67	0,352	0,822	0,498	0,296
	Kontrol	88,13 ± 8,31	73,01 ± 4,38	77,24 ± 8,16	0,125	0,151	0,379	>0,999
	Grup farkı (p)	0,373	0,308	0,641				
Stroop 1. kart	TMS	11,44 ± 3,08	11,50 ± 3,88	15,17 ± 20,70	0,846	0,649	0,932	0,637
	Kontrol	9,97 ± 2,78	9,54 ± 1,9	9,03 ± 2,9	0,764	0,334	0,159	0,485
	Grup farkı (p)	0,056	0,028	0,031				
Stroop 2. kart	TMS	13,04 ± 4,66	15,57 ± 8,10	12,97 ± 2,87	0,115	0,158	0,179	0,265
	Kontrol	11,27 ± 4,92	11,14 ± 4,19	13,39 ± 7,01	0,112	0,909	0,05	0,002
	Grup farkı (p)	0,013	0,588	0,506				
Stroop 3. kart	TMS	15,81 ± 5,64	15,50 ± 6,26	14,90 ± 4,77	0,747	0,514	0,008	0,003
	Kontrol	13,87 ± 3,75	12,81 ± 3,2	12,47 ± 3,96	0,024	P>0,999	0,025	0,157
	Grup farkı (p)	0,145	0,098	0,151				
Stroop 4. kart	TMS	22,16 ± 10,56	20,05 ± 9,86	17,25 ± 5,35	0,009	0,337	0,004	0,337
	Kontrol	17,21 ± 6,34	15,86 ± 5,84	14,51 ± 6,27	p<0,001	0,137	p<0,001	0,55
	Grup farkı (p)	0,047	0,811	0,041				
Stroop 5. kart	TMS	33,24 ± 13,13	30,08 ± 14,49	29,62 ± 10,80	0,311	0,14	0,103	0,689
	Kontrol	29,01 ± 10,74	25,71 ± 12,59	26,67 ± 14,11	0,019	0,043	0,004	0,534
	Grup farkı (p)	0,252	0,099	0,081				
Sayı dizisi Testi	TMS	8,48 ± 8,21	7,66 ± 9,35	9,29 ± 7,97	0,941	0,673	0,756	0,431
	Kontrol	9,92 ± 9,87	10,15 ± 9,43	9,92 ± 9,60	0,546	0,754	0,917	0,955
	Grup farkı (p)	0,679	0,231	0,721				
Öktem SBST	TMS	5,84 ± 1,97	5,30 ± 1,77	5,29 ± 1,90	0,179	0,117	0,037	0,95
	Kontrol	6,15 ± 1,84	5,05 ± 1,69	6,23 ± 2,5	0,192	0,215	0,697	0,151
	Grup farkı (p)	0,767	0,503	0,131				
Toplam Öğrenme	TMS	100,18 ± 24,74	94,69 ± 24,12	94 ± 23,35	0,16	0,013	0,018	0,297
	Kontrol	107 ± 23,90	101 ± 25,65	102 ± 30,88	0,112	0,055	0,509	0,431
	Grup farkı (p)	0,317	0,262	0,19				
Öktem SBST	TMS	2,33 ± 3,73	2,24 ± 3,57	1,87 ± 3,74	0,908	0,875	0,611	p>0,999
	Kontrol	2,19 ± 3,23	2,30 ± 3,48	2,11 ± 3,08	0,436	0,859	0,779	0,717
	Grup farkı (p)	0,963	0,347	0,401				
En Yüksek Öğrenme	TMS	11,93 ± 3,35	11,60 ± 3,75	11,99 ± 2,96	0,658	0,152	0,424	0,982
	Kontrol	12,34 ± 3,36	12,57 ± 2,56	17,11 ± 21,47	0,892	0,426	0,421	0,273
	Grup farkı (p)	0,152	0,39	0,554				
Öktem SBST	TMS	10,33 ± 3,26	9,06 ± 4,22	9,20 ± 4,25	0,308	0,055	0,984	0,042
	Kontrol	11,19 ± 2,56	10,30 ± 3,12	10,96 ± 3,82	0,205	0,06	0,697	0,271
	Grup farkı (p)	0,344	0,256	0,153				
Tanıma	TMS	4,27 ± 2,92	5,51 ± 3,39	5,20 ± 3,4	0,511	0,034	0,113	p>0,999
	Kontrol	3,7 ± 2,49	4,5 ± 2,94	3,57 ± 2,87	0,179	0,087	0,761	0,106
	Grup farkı (p)	0,574	0,318	0,083				

Tablo 5. devamı...

Öktem SBST	TMS	13,60 ± 3,87	13,54 ± 3,92	14,75 ± 0,67	0,186	0,796	0,705	0,079
Total Hatırlama	Kontrol	14,92 ± 0,27	14,34 ± 0,460	15	0,146	0,317	0,102	0,157
	Grup farkı (p)	0,079	0,118	0,065				
Öktem SBST	TMS	3 ± 3,29	3,33 ± 3,59	2,95 ± 2,33	0,917	0,657	0,748	0,974
Perseverasyon	Kontrol	2,6 ± 2,07	3,80 ± 3,76	3,84 ± 3,85	0,667	0,35	0,337	0,841
	Grup farkı (p)	0,888	0,654	0,631				
Sözel Akıcılık Testi	TMS	8,33 ± 2,10	8,87 ± 2,47	9,41 ± 3,80	0,909	0,001	0,041	0,826
Semantik meyve	Kontrol	9,26 ± 2,49	8,57 ± 2,30	8,50 ± 2,12	0,767	0,0821	0,866	0,701
	Grup farkı (p)	0,547	0,951	0,317				
Sözel Akıcılık Testi	TMS	16,87 ± 4,82	17,57 ± 4,28	20,16 ± 7,42	0,012	531	0,003	0,154
Semantik hayvan	Kontrol	17,92 ± 4,23	18,69 ± 4,24	20,65 ± 5,73	0,077	0,392	0,032	0,035
	Grup farkı (p)	0,52	0,37	0,669				
Sözel Akıcılık Testi	TMS	30,66 ± 11,66	32,94 ± 12,10	32,75 ± 15,51	0,068	0,011	0,021	0,337
Leksikal	Kontrol	31,57 ± 11,06	36,42 ± 12,27	39,07 ± 12,81	0,011	0,002	0,011	0,03
	Grup farkı (p)	0,837	0,285	0,115				

Grup A: TMS tedavisi alanlar, Grup B: TMS tedavisi almayanlar, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Çalışmayı 25 TMS tedavisi alan, 26 TMS tedavisi almayan hasta tamamlamıştır.

Zamanla değişim (p): (testlerin zaman içindeki değişiklikleri) tekrarlanan ölçüm varyans analizi ve Friedman testi. Anlamli ölçümleri belirlemek için sırasıyla Bonferroni güven aralıkları ve Bonferroni düzeltilmiş Nemenyi post-hoc testleri kullanıldı. Friedman testi sonucunda anlamlı olmayan parametrelerin post-hoc karşılaştırmasında Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi ile p değerleri hesaplandı.

Grup farkı (p): (ölçüm anında çalışma gruplarının karşılaştırılması) bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi

süreçlerinde azalarak devam etmesi anksiyete semptomlarına yansımıştır. MDB'ye eşlik eden anksiyete semptomlarının tedavisinde rTMS'nin etkinliğini araştıran bir çalışmada 697 MDB tanılı hastaya 3 farklı TMS protokolü (sol taraflı yüksek frekanslı, sağ taraflı düşük frekanslı ve sıralı bilateral rTMS) uygulanmıştır. Her üç protoköde de hastalardaki kaygı bozukluğunun azalması depresif belirtilerin iyileşmesiyle pozitif korelasyon göstermiştir (Chen ve ark. 2019).

Çalışmamızda katılımcıların nörobilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için İz sürme Testi A ve B testi, Stroop Testi, Sayı dizisi testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Sözel Akıcılık Testi uygulanmıştır. Her iki grupta bilişsel fonksiyonları değerlendiren testler açısından hem başlangıçta hem takip süreçlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Martin ve arkadaşlarının TMS'nin bilişsel fonksiyonları nasıl etkilediğine dair yayınladığı metaanalizinde 1995-2015 yılları arasında TMS'nin bilişsel fonksiyonları üzerine yürütülen 25 çalışmadan 18 çalışma TDD hastalarını içermektedir. Bu metaanaliz sonucunda; TMS ile sham TMS arasında yürütücü işlevler, dikkat, işlem hızı, görsel hafıza, sözel hafıza, görsel-uzamsal hafıza ve çalışma belleği alanında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ve depresif belirtilerde iyileşme olsa dahi bilişsel fonksiyonlara yansımamasının sebebi, rTMS tedavisinin DLPFK işlevinde genel bir yukarı regülasyona neden olmamasıyla açıklanmıştır (Martin ve ark. 2016). Benzer bir çalışmada TDD hastalarına 20 seans sol DLPFK'e yüksek frekanslı

rTMS uygulanmış, hastaların depresyon skorlarında gerileme olsa da bilişsel fonksiyonlarda gelişme görülmemiştir. Tekrarlayıcı TMS'nin belki de farklı nöral yolları ve bölgeleri aktive ederek hem bilişsel yeteneği hem de depresyon semptomlarını bağımsız olarak değiştirebileceği öne sürülmüştür (Kedzior ve ark. 2012).

TMS tedavisinin uygulandığı bölge olan DLPFK insan bilişinde, özellikle çalışma belleği, dikkat ve epizodik bilgileri işleme dahil olmak üzere çeşitli işleme becerilerinde önemli ölçüde yer almaktadır (Koechlin ve ark. 1999). DLPFK'e uygulanan rTMS'nin bu bölgedeki kortikal nöronları uyarak nöral yolları etkileyip bilgi işleme açısından daha verimli bir sinir ağına yol açabileceği bildirilmiştir. Tekrarlayıcı TMS'nin prefrontal korteks ile hipokampus ve frontoparietal ağ arasındaki etkileşimi artırarak bilişsel fonksiyonları güçlendirebileceği düşünülmüştür. Ayrıca DLPFK'e uygulanan rTMS tedavisinin, beyin önemli bir default mode network (DMN) ağı olan precuneus'un frontoparietal ağ içindeki aktivasyonu artırabileceği bildirilmiştir. Bu potansiyel sinir yollarındaki değişikliklerin bellek fonksiyonları, artan işleme hızı ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonları iyileştirebileceği düşünülmüştür (Kim ve ark. 2019). Tüm bu hipotezlere rağmen ancak kısıtlı sayıda çalışmada çalışma belleği, bilişsel esneklik veya sözel akıcılık alanlarındaki gelişmeler hakkında rapor verilmiştir, ayrıca problem çözme, planlama veya akıl yürütmede rTMS'nin etkisi gözlenmemiştir. TMS'nin dikkat üzerine olan etkilerini inceleyen bir

metaanalizde TMS tedavisinin uyanıklık üzerine olumlu etkileri olmadığını, esas olarak seçici ve sürekli dikkat alanında iyileşmelere neden olabileceği bulunmuştur. Öğrenme ve bellek alanında ise Elektro Konvülsif Tedavi (EKT) sonrasında oluşan hafıza şikayetlerinin rTMS tedavisinde bulunmadığına dikkat çekilmiştir (Guse ve ark. 2010). TMS'nin bilişsel etkilerinin süresini sistematik olarak araştıran çalışma sayısı yetersizdir, depresif duygudurumun düzelmesine dayanarak bilişsel iyileşmenin de belirli bir süre devam edebileceği düşünülsede (Guse ve ark. 2010) birçok çalışma TMS'nin yarattığı bilişsel iyileşmeyi antidepresan yanıtta bağımsız olarak değerlendirmiştir (Martis ve ark. 2003). Altta yatan patofizyoloji belirsiz kalana kadar bilişsel iyileştirme için rTMS'nin biyolojik mekanizması şüpheli görünmektedir (Martin ve ark. 2016). Ayrıca TMS seans sayısı, uyarım protokollerindeki farklılıklar gibi metodolojik farklılıklar, örneklem yapısındaki farklılıklar TMS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirilmesinde zorluğa neden olmaktadır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Örneklem sayısının az olması, çalışmanın COVID-19 pandemisi dönemine denk gelmesi nedeniyle çalışmadan ayrılan katılımcılar olması, örneklem geniş yaş aralığı, TMS tedavisi alan grubun eş zamanlı olarak antidepresan tedavi alıyor olması, sham kontrol içermemesi, başlangıçta gruplar arasında depresyon puanlarının farklı olması, TMS tedavisine katılan hastaların depresyon puanlarının diğer gruba göre daha yüksek olması, bilişsel fonksiyonları değerlendiren fazla sayıda test uygulanmamış olması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir. Ayrıca bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gönüllülerin kullanmış oldukları tedaviler gibi faktörlere bu çalışmanın sonuçlarında yer verilmemiştir. Bu nedenle sonuçlarımız ile bir genelleme yapılması olası değildir. Çalışmanın bir takip çalışması olmasının ise bu alanda yapılan takip çalışmalarının yetersizliği nedeniyle kıymetli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Bu çalışmada depresif semptomlardaki gerileme ile bilişsel fonksiyonlardaki iyileşme arasında korelasyon bulunmamıştır. TMS'nin bilişsel iyileşme üzerine etkisinin TMS tedavisinin özel biyolojik mekanizmasının altta yatan patofizyoloji belirsiz kalana kadar devam edeceği düşünülmektedir. TMS'nin nörojenezi veya nöronal plastisiteyi destekleyebileceği hatta MDB'li hastalar için nöroprotektif olabileceği bildirilse de bu bulguların daha büyük bir örneklemde tekrarlanması, takip süreçlerinin ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğine inanılmaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (29.07.2021 tarihli, E-40209705-050.01.04-113332 sayılı karar) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (09.09.2021 tarihli, E-68869993-511.06-532642 sayılı onay) alınan izinler doğrultusunda başlatılmıştır. Katılım öncesinde tüm bireylere çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve yazılı onamları alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Açıklama: Yazarlar finansal destek kullanmadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: G.K.S.: Çalışmanın tasarımına katkıda bulundu, verilerin toplanması, analizi, makalenin yazımı ve istatistiksel analizleri gerçekleştirdi. Z.Ç.: Verilerin toplanmasına katkı sağladı. Ö.G.: Taslak metin üzerinde eleştirel düzeltmeler yaptı. Tüm yazarlar son haliyle makaleyi okuyup onayladı.

Veri Kullanılabilirliği Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, etik kısıtlamalar nedeniyle herkese açık değildir; ancak, makul talepler doğrultusunda ilgili yazardan bireysel başvuru ile temin edilebilir.

Teşekkür: Tüm hastalara TMS tedavisini uygulayan hemşire Gülten Uzun'a, nöropsikolojik testleri gerçekleştiren psikolog Zeynep Aydın'a ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Ali Kandeğer'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi* 4: 251-9.
- Akpınar K, Oğuzhanoglu NK, Uğurlu TT (2022) Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Türk J Med Sci* 52: 1344-54.
- Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast MR ve ark. (2016) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 234: 1807-18.
- Barr MS, Farzan F, Rusjan PM ve ark. (2009) Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 34: 2359-67.
- Barr MS, Farzan F, Rajji TK ve ark. (2013) Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 73: 510-7.
- Bayer, M. (2013) Yönetici karmaşık dikkat işlevlerini değerlendiren testlerin 8, 9 ve 10 yaş grubu Türk çocuklarında güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi), İstanbul Bilim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Beck AT, Ward C, H Mendelson ve ark. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-71.
- Beck AT, Epstein N, Brown G ve ark. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56: 893-7.
- Benton AL (1968) Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 6: 53-60.
- Bikson M, Hanlon CA, Woods AJ ve ark. (2020) Guidelines for TMS/tES clinical services and research through the COVID-19 pandemic. *Brain Stimul*. 2020 Jul-Aug 13: 1124-49.
- Borkowski JG, Benton AL, Spreen O ve ark. (1967) Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5: 135-40.
- Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA ve ark. (2016) Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 14: 1-18.
- Cangöz B, Karakoç E, Selekliler K (2007) İz sürme testi" nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Derg* 10: 73-82.
- Cha B, Kim J, Kim JM ve ark. (2022) Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Post-stroke Vascular Cognitive Impairment: A Prospective Pilot Study. *Front Neurol*. 2022 Mar 22;13:813597.
- Chang J, Chu Y, Ren Y ve ark. (2020) Maintenance treatment of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression patients responding to acute TMS treatment. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2020 Oct 15;12:128-33.
- Chen, L, Hudaib AR, Hoy KE ve ark. (2019) Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety* 36: 723-31.

- Cohen RB, Boggio PS, Fregni F (2009) Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depression and Anxiety* 26: 682-8.
- Dam VH, Stenbæk DS, Köhler-Forsberg K ve ark. (2022) Evaluating cognitive disturbances as treatment target and predictor of antidepressant action in major depressive disorder: A NeuroPharm study. *Transl Psychiatry* 12: 468.
- De Andrade DC, Mhalla A, Adam F ve ark. (2011) Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *PAIN* 152: 320-6.
- Eskın M, Harlak H, Demirkıran F ve ark. 2013 Algılanan stres ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: güvenirlik ve geçerlik analizi. *New/Yeni Symposium Journal* 132-40
- Gentner R, Wanker K, Reinsberger C ve ark. (2008) Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb Cortex* 18: 2046-53.
- George MS, Aston-Jones G (2010) Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 35: 301-16.
- Gilmour H, Patten SB (2007) Depression and work impairment. *Health Rep* 18: 9-22.
- Guse B, Falkai P, Wobrock T (2010) Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of Neural Transmission* 117: 105-22.
- Hamilton M. 1967 Development of a rating scale; for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6: 278-96.
- Hisli N (1988) Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi* 6: 118-22.
- Karakaş HM, Karakaş S (2001) Sayı dizisi öğrenme testinin yol açtığı frontal kortikal aktivasyonlar: fMRG paternleri. *Klin Psikiyatri Derg* 4: 79-86.
- Karakaş S, Başar E (1993) Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. TÜBİTAK-TBAG. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2
- Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark (1999) Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klin Psikiyatri Derg* 2: 75-88.
- Keck ME (2003) rTMS as treatment strategy in psychiatric disorders-neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol* 56: 100-16.
- Kedzior KK, Rajput V, Price G ve ark. (2012) Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression-a pilot study. *BMC Psychiatry*, 12: 163.
- Kim TD, Hong G, Kim J ve ark. (2019) Cognitive Enhancement in Neurological and Psychiatric Disorders Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): A Review of Modalities, Potential Mechanisms and Future Implications. *Exp Neurobiol* 28: 1-16.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P ve ark. (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399: 148-51.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C ve ark. (2020) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol Pract* 131: 474-528.
- Loo CK, Sachdev PS, Haindl W ve ark. (2003) High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine* 33: 997–1006.
- Martin DM, McClintock SM, Forster J ve ark. (2016) Does Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Cause Cognitive Enhancing Effects in Patients with Neuropsychiatric Conditions? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Neuropsychol Rev* 26: 295-309.
- Martis B, Alam D, Dowd SM ve ark. (2003) Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 114: 1125-32.
- Oktem Ö (1992) Sozel Bellek Surecleri Testi (SBST). *Noro Psikiyatr Ars* 29: 196-206.
- Partington JE, Leiter RG (1949) Partington'ın yol testi. *Psikolojik Hizmet Merkezi Bülteni* 1: 9–20.
- Pennisi M, Lanza G, Cantone M ve ark. (2016) Correlation between Motor Cortex Excitability Changes and Cognitive Impairment in Vascular Depression: Pathophysiological Insights from a Longitudinal TMS Study. *Neural Plast* 2016:8154969.
- Rachid F (2018) Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: A review *Psychiatry Res* 262: 363-72.
- Stahl SM, Zhang L, Damatarca C ve ark. (2003) Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64: 6-17.
- Sharbafshaaar M, Gigi I, Lavorgna L ve ark (2023) F. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Mild Cognitive Impairment: Effects on Cognitive Functions-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2023 Sep 25;12: 6190.
- Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology* 18: 643-62
- Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H (1998) Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother* 12: 163.
- Umaç A (1997) Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi; İstanbul.
- Usta AO (2016) Sözel bellek süreçleri testi'nin 6, 7, 8, 9 yaş grubu çocuklarda normatif verilerinin toplanması. İstanbul Bilim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Ünsalver B, Tarhan K (2017) Majör Depresyon Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry*; 10(2): 79-87.
- Vincenzo Di Lazzaro, Rita Bella, Alberto Benussi ve ark. (2021) Diagnostic contribution and therapeutic perspectives of transcranial magnetic stimulation in dementia, *Clin Neurophysiol* 132:10; 2568-607.
- Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A ve ark. (2006) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39(2):52-9.
- Zangwill OL (1943) Clinical tests of memory impairment. *Proc R Soc Med* 36: 576-80.
- Zhu S, Wei X, Yang X ve ark. (2019) Plasma Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Superoxide Dismutase are Independent Predictors of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Patients: Diagnosis and Assessment. *Aging Dis* 2019;10:834–846.