T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA AKSELERE İNTERMİTAN THETA BURST STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE ZAMAN ALGISI VE UYKU KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Arda KIZILSERT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA AKSELERE İNTERMİTAN THETA BURST STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE ZAMAN ALGISI VE UYKU KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Arda KIZILSERT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Medine YAZICI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin danışmanlığını üstlenerek titiz yaklaşımı ve yol gösterici rehberliğiyle bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan; bilimsel düşünme disiplinini, eleştirel bakış açısını ve mesleki sorumluluğu bana her yönüyle hissettiren, kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Medine Yazıcı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik anlamda pek çok yolu birlikte yürüdüğümüz; bilimsel üretimin her aşamasında desteğini, rehberliğini ve teşvik edici yaklaşımını yakından hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Filiz İzci'ye özellikle teşekkür etmek isterim.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk dönemlerden itibaren akademik donanımı, profesyonelliği ve yönlendirici yaklaşımıyla yolumu aydınlatan; bilimsel bakış açısının şekillenmesinde önemli bir rol üstlenen değerli hocam Prof. Dr. Engin Emrem Beştepe'ye teşekkür ederim.

Akademik yolculuğum boyunca her zaman destekleyici tutumunu hissettiğim; bilimsel üretime teşvik eden yaklaşımıyla yalnızca ulusal değil, uluslararası düzeyde de ufkumun genişlemesine katkı sunan değerli hocam Prof. Dr. Rabia Bilici'ye içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik anlamda dünyaya açılmamızda sağladığı rehberlik ve cesaret verici yaklaşımı, bu sürecin en kıymetli kazanımlarından biri olmuştur.

Uzmanlık eğitimim boyunca doğrudan birlikte çalıştığımız her anda akademik duruşu, bilgi birikimi ve öğrencilerine yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Başak Ünübol'a katkıları ve ilham verici tutumu için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan; duruşları, akademik yetkinlikleri ve yönlendirici yaklaşımlarıyla yolumu aydınlatan değerli hocalarım Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin, Doç. Dr. Sema Baykara, Doç. Dr. Hatice Kaya, Doç. Dr. Mihriban Dalkıran Durmuş, Doç. Dr. Onur Durmaz, Doç. Dr. Hikmet Ekin Güngör, Doç. Dr. Esra Aydın Sünbül, Doç. Dr. Murat Yalçın ve Doç. Dr. Mine Ergelen'e katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin ilk günlerinden itibaren yalnızca akademik bilgisi ve güçlü klinik pratiğiyle değil; içtenliği, samimiyeti ve her an ulaşılabilir oluşuyla bu

süreci benim için anlamlı ve güvenli kılan; zorlandığım anlarda yanımda duran, doğru zamanda doğru sözüyle yolumu açan; bir hoca olmanın çok ötesinde, bir abla gibi koruyup kollayan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye Yasemin Çallı'ya özellikle teşekkür etmek isterim. Cesaretlendirici yaklaşımı ve insani sıcaklığı, mesleki kimliğimin şekillenmesinde belirleyici olmuştur. Onun rehberliği, bu yolculukta bana en büyük güç kaynaklarından biri olmuştur.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; farklı bakış açılarıyla mesleki ufkumu genişleten başta Prof. Dr. Saime Füsun Mayda Domaç, Doç. Dr. Mustafa Ülker, Öğr. Gör. Dr. İbrahim Adak, Uzm. Dr. Rahşan Karacı, Uzm. Dr. Mehmetcan Erata olmak üzere tüm nöroloji ve çocuk psikiyatrisi ekibine teşekkür ederim.

Başta Uzm. Dr. Naime Turan olmak üzere, birlikte çalıştığım tüm anestezi ekibine; destekleri, iş birliği ve katkıları için teşekkür ederim.

Zorlandığım her anda yanımda olan; sakinliği, bilgeliği ve güven veren yaklaşımıyla yalnızca mesleki değil, duygusal olarak da bana güç veren; bazen tek bir cümlesiyle yükümü hafifleten, bazen yalnızca varlığıyla kendimi güvende hissettiren Uzm. Dr. Yağmur Sever Fidan'a özel bir teşekkür borçluyum. Onun desteği, bu sürecin en zor anlarında bile ayakta kalabilmemi sağlamıştır.

Kıdemliliğim döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum; mesleki birikimi, duruşu ve yaklaşımıyla bana çok şey katan, gözlemlemekten ve öğrenmekten büyük keyif aldığım Uzm. Dr. Didem Beşikçi Keleş'e katkıları için teşekkür ederim. Yine aynı dönemde birlikte çalışma imkânı bulduğum, her anı keyifli kılan Uzm. Dr. Remzi Erşah Dindar ve Uzm. Dr. Burak Amil'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım; bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan Uzm. Dr. Begüm Sayğılı, Uzm. Dr. Dilek Çağlar Tetik, Uzm. Dr. Ferda Can Güngör, Uzm. Dr. Salih Cihat Paltun, Uzm. Dr. Muhsin Koray Kılıç, Uzm. Dr. Özgür Süner, Uzm. Dr. Nazlı Ateş, Uzm. Dr. Ekin Revşan Parlak, Uzm. Dr. Melike Dönmez, Uzm. Dr. Fikret Ferzan Ergün, Uzm. Dr. Pınar Şen Gökçeimam, Uzm. Dr. Ali Baz, Uzm. Dr. Ege Sipahi, Uzm. Dr. Kürşat Çifteci, Uzm.

Dr. Harun Yetkin, Uzm. Dr. Özge Bebek İrem başta olmak üzere tüm uzman doktorlara teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca en yakın çalışma ve yol arkadaşlarımdan biri olan; mesleki yaşamın yanı sıra bu yoğun dönemin gündelik yükünü de birlikte paylaştığım kıymetli dostum Uzm. Dr. Nazmiye İlayda Dışpınar Usta'ya özellikle teşekkür etmek isterim. Asistanlık döneminde kurulan bu güçlü mesleki ve insani bağın, bugün de aynı yakınlıkla devam ediyor olması benim için büyük bir değerdir.

Asistanlık yolculuğumda en yakınımda olan, bugün birer uzman olarak gururla yanımda duran, çok değerli dostum Uzm. Dr. Recep Bulut'a; birlikte büyüdüğümüz, zorlandığımız ve güçlendiğimiz tüm anlar için teşekkür ederim. Asistanlık dönemimde birlikte çalıştığım ve bugün uzman olan sevgili eş kıdemlerim Uzm. Dr. Sümeyye Vatansever ve Uzm. Dr. Muhammet Er'e de katkıları için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin her anında yanımda olan; en zor zamanlarımı paylaşan, bir bakışıyla bile moral veren, desteğiyle içimi rahatlatan ve bu yolculuğu benim için katlanılır kılan canım dostum Dr. Nisa Parlayıcı Koçak'a ayrı bir parantez açmak isterim. Bu süreçte her daim güven veren varlığı, sakinliği ve birlikte yol yürüme duygusu, zorlayıcı anları daha sürdürülebilir kılmıştır. Dayanışmayı, karşılıklı anlayışı ve güveni bu yolculukta en sahici hâliyle hissettiren kişilerden biri olmuş; onunla bu süreci paylaşmış olmaktan büyük mutluluk yaşadığımı belirtmeliyim.

Güler yüzü, enerjisi ve samimi dostluğuyla bu sürece eşlik eden Dr. Ecem Atın Bulut'a teşekkür ederim. Zorlayıcı anlarda varlığıyla moral veren, paylaşılan küçük anlarla bu uzun yolculuğu daha hafif ve keyifli kılan yakın dostluğunun, asistanlık sürecimde önemli bir yeri olmuştur.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr. Mihriban Albayrak, Dr. Yahya Mert Akkaya, Dr. Utku Nayki, Dr. Ediz Eyüpoğlu, Dr. Mehmet Serhat Yıldırım, Dr. Beste Nur Güvendi Melenkiş, Dr. Miray Başçavuş, Dr. Elif Yılmaz Kara, Dr. Kübra Şahin, Dr. İnci Su Taşcan'a teşekkür ederim. Asistanlığımın son dönemlerinde tanıma fırsatı bulduğum Dr. Burak Emmiler, Dr. Mehmet Özen, Dr. Emre Akgün, Dr. İrfan Safa Perver, Dr. Ceylan Fatma Çetin, Dr. Aybüke Coşkun başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

En başta TMU birimi hemşiremiz Serpil Demircan Korkmaz olmak üzere birlikte çalıştığım tüm psikologlara, hemşirelere, sağlık memurlarına ve güvenlik görevlilerine emekleri ve destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgileri ve destekleriyle bana güç veren canım annem Ebru Kızılsert, babam Ali Kızılsert ve kardeşim Emir Kağan Kızılsert'e sonsuz teşekkür ederim.

Ve bu sürecin en büyük destekçisi, en sağlam dayanağı olan; sevgisi, anlayışı ve sabrıyla her an yanımda duran hayat arkadaşım Dr. Asena İskenderoğlu'na en derin teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Arda KIZILSERT
İstanbul-2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **v**

KISALTMALAR ..... **ix**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **x**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK 4

2.1.1. Tanım 4

2.1.2. Epidemiyoloji 5

2.1.3. Risk Etmenleri 6

2.1.4. Etiyoloji 7

2.1.4.1. Genetik faktörler 7

2.1.4.2. Biyojenik Aminler 9

2.1.4.3. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HPA) Aks 10

2.1.4.4. Nöroinflamasyon ve İmmün Sistem 10

2.1.4.5. Psikososyal Faktörler 11

2.1.4.5.1. Depresyonun Psikanalitik Kuramı 11

2.1.4.5.2. Depresyonun Bilişsel Kuramı 11

2.1.4.5.3. Depresyonun Davranışçı Kuramı 12

2.1.4.6. Nöroplastisite ve Nörogenez 12

2.1.4.7. Nöroanatomi ve Görüntüleme Çalışmaları 12
2.1.5. MDB ve Zaman Algısı 13
2.1.6. MDB ve Uyku Bozuklukları 14
2.1.7. Tedavi 15
2.1.8. Tedaviye Dirençli Depresyon 17
2.2. ZAMAN ALGISI 18
2.2.1. Zaman Algısının Tanımı ve Tarihçesi 18
2.2.2. Zaman Algısı Modellemeleri 20
2.2.3. Zaman Algısı Görevleri 22
2.2.4. Zaman Algısı ve Uyku Bozuklukları 23
2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM (TMU) VE THETA BURST STİMÜLASYON (TBS) 24
2.3.1. TMU ve TBS Tanım ve Tarihçesi 24
2.3.2. TMU Cihazının Çalışma Prensibi 25
2.3.2.1. TMU Cihazının Fiziksel ve Nörofizyolojik Temelleri 25
2.3.2.2. TMU Cihazında Kullanılan Bobinler 26
2.3.2.3. TMU Cihazında Kullanılan Atım (Pulse) Tipleri 26
2.3.2.4. TMU Uygulama Modları: Tek Atımlı, Çift Atımlı ve Tekrarlayıcı Protokoller 27
2.3.2.5. TMU Protokollerinin Frekansa Bağlı Etkileri 27
2.3.2.6. TMU Protokolleri İçin Motor Eşik Belirleme 28
2.3.2.7. TMU Cihazında Hedeflenen Anatomik Bölgeler 28
2.3.3. TMU Tedavisinin MDB İçin Etki Mekanizması 29
2.3.3.1. MDB İçin Ağ Düzeyinde Etkiler 29
2.3.3.2. MDB İçin Sinaptik Plastisite Düzeyinde Etkiler 29
2.3.3.3. MDB İçin Nörotransmitter ve Nöroendekrin Düzeyinde Etkiler 30

2.3.4. TMU Tedavisinin Uyku Bozuklukları Üzerine Etkisi 30
2.3.5. TMU Tedavisinin Zaman Algısı Üzerine Etkisi 31
2.3.6. TMU Tedavisinin Diğer Kullanım Alanları 32
2.3.7. TMU Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar ve Sık Görülen Yan Etkiler 33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 35
3.1. ÖRNEKLEM VE YÖNTEM 35
3.2. DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ 38
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri 38
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Ölçütleri 38
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 40
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu 40
3.4.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD) 40
3.4.3. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAMA) 40
3.4.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) 41
3.4.5. Zaman Tahmini, Üretimi ve Yeniden Üretimi Görevleri 41
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 61
5.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN LİTERATÜRLE KARŞILAŞTIRILMASI 61
5.2. TEDAVİ BAŞLANGICINDA DEPRESYON ŞİDDETİ İLE DİĞER ÖLÇEKLERİN İLİŞKİSİ 64
5.3. TEDAVİ BAŞLANGICINDA ZAMAN ALGISI GÖREVLERİ İLE DİĞER ÖLÇEKLERİN İLİŞKİSİ 65

5.4. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞİŞKENLER İLE DEPRESYON-ANKSİYETE ŞİDDETİ VE PUAN DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ 67

5.5. aiTBS TEDAVİSİNİN DEPRESYON, ANKSİYETE VE UYKU KALİTESİ PUANLARI ÜZERİNE ETKİSİ 68

5.6. aiTBS TEDAVİSİNİN ZAMAN ALGISI GÖREVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ 70

5.7. aiTBS TEDAVİSİNİN ZAMAN ALGISI GÖREVLERİNDE GÖRELİ MUTLAK HATA ÜZERİNE ETKİSİ 72

5.8. aiTBS TEDAVİSİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARINDAKİ DEĞİŞİMLERİN İLİŞKİSİ 73

5.9. aiTBS TEDAVİSİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARI İLE ZAMAN ALGISI GÖREVLERİNDE GÖRELİ MUTLAK HATA DEĞİŞİMİ İLİŞKİSİ 75

5.10. ZAMAN ALGISI ÖLÇÜTLERİNİN aiTBS TEDAVİ YANITINI YORDAMA POTANSİYELİ 76

6. KISITLILIKLAR 80

7. SONUÇLAR 81

8. KAYNAKÇA 83

9. EKLER 104

EK-1: ETİK KURUL ONAYI 104

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 106

EK-3: SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU 107

EK-4: HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 108

EK-5: HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 109

EK-6: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ) 110

KISALTMALAR

aiTBS : Akselere İntermitan Theta Burst Stimülasyon

DLPFK : Dorsolateral Prefrontal Korteks

DSM : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

FDA : ABD Gıda ve İlaç Dairesi

GMH : Göreli Mutlak Hata

GYH : Göreli Yönlü Hata

HAM-A : Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAM-D : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

ICD : Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

iTBS : İntermitan Theta Burst Stimülasyon

MDB : Majör Depresif Bozukluk

PUKİ : Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

rTMU : Repetatif Transkraniyal Manyetik Uyarım

TBS : Theta Burst Stimülasyon

TDD : Tedaviye Dirençli Depresyon

TMU : Transkraniyal Manyetik Uyarım

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Majör Depresif Bozukluk DSM-5 Tanı Kriterleri 4

Tablo 2. Katılımcıların kategorik sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı 43

Tablo 3. Katılımcıların sürekli sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı 44

Tablo 4. Çalışmada kullanılan ölçeklerin güvenilirlik analizleri 45

Tablo 5. Ölçüm zamanına göre kullanılan ölçeklerin karşılaştırılması 46

Tablo 6. Ölçüm zamanına göre zaman algısı görevi performanslarının karşılaştırılması 49

Tablo 7. Tedavi başlangıcında saptanan ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler 51

Tablo 8. Zaman tahmini performansları ile ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler ... 52

Tablo 9. Zaman yeniden üretimi performansları ile ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler 54

Tablo 10. Ölçüm zamanına göre zaman algısı görevi göreli mutlak hataların karşılaştırılması 56

Tablo 11. Çalışmada kullanılan ölçek puanlarının değişimlerinin arasındaki ilişkiler 57

Tablo 12. Zaman algısı görevlerindeki GMH değişimi ile ölçek puanlarındaki değişimler arasındaki ilişkiler 58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Katılımcıların dahil edilme süreci 36

Şekil 2. Magstim Rapid 2 TMU Cihazı 37

Şekil 3. GMH ve GYH hesaplamaları 39

Şekil 4. Zaman tahmini görevi için örnek ekran görüntüsü 42

ÖZET

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON HASTALARINDA AKSELERE İNTERMİTAN THETA BURST STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE ZAMAN ALGISI VE UYKU KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Tedaviye dirençli depresyon (TDD), majör depresif bozukluğun (MDB) heterojen ve klinik açıdan güç bir alt grubunu oluşturmaktadır. Nöromodülasyon tedavileri, özellikle akselere intermitan theta burst stimülasyon (aiTBS), bu hasta grubunda umut vadeden seçenekler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, aiTBS'ye verilen antidepresan yanıtı öngörebilecek klinik ve bilişsel belirteçler yeterince net değildir. Bu çalışmanın amacı, TDD tanısı ile aiTBS tedavisi alan hastalarda zaman algısı ve uyku kalitesinin depresif belirtilerle ve tedavi yanıtı ile ilişkisini incelemek; zaman algısı ve uyku kalitesinin aiTBS yanıtını öngörüp öngörmediğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya DSM-5 ölçütlerine göre MDB tanısı almış, TDD kriterlerini karşılayan ve aiTBS tedavisi uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Katılımcıların depresyon ve anksiyete şiddeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ile değerlendirilmiştir. Zaman algısı, zaman tahmini ve zaman üretimi görevleri kullanılarak ölçülmüş; performans göstergeleri göreli mutlak hata (GMH) ve göreli yönlü hata (GYH) skorları üzerinden hesaplanmıştır. Uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile değerlendirilmiştir. Tüm ölçümler aiTBS tedavisi öncesinde ve tedavi sonrasında yinelenmiş; zaman algısı, uyku kalitesi ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiler ile bu değişkenlerin antidepresan yanıtı öngörmedeki rolleri analiz edilmiştir.

Bulgular: aiTBS tedavisi sonrasında depresif belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Zaman algısı görevlerinde, özellikle uzun zaman aralıklarında elde edilen göreli mutlak hata (GMH) ve göreli yönlü hata (GYH) skorlarında tedavi öncesine kıyasla anlamlı değişiklikler gözlenmiştir ($p<0,05$). Tedavi başlangıcında zaman algısında daha düşük hata düzeylerinin, aiTBS'ye daha iyi antidepresan yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Uyku kalitesi tedavi sonrasında genel olarak iyileşme göstermiş olmakla birlikte, Pittsburgh Uyku Kalitesi

İndeksi (PUKİ) skorlarının tedavi yanıtını öngörmedeki rolü sınırlı bulunmuştur. Zaman algısı ölçütleri ile depresif belirti şiddeti ve bazı klinik değişkenler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, TDD tanılı hastalarda aiTBS tedavisine verilen antidepresan yanıtın, zaman algısı süreçleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgular, özellikle zaman algısına ilişkin ölçütlerin, aiTBS yanıtını öngörmede potansiyel bir bilişsel belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Uyku kalitesi depresyonun klinik görünümünde önemli bir alan olmakla birlikte, bu çalışmada tedavi yanıtının güçlü bir öngördürücüsü olarak ortaya çıkmamıştır. Elde edilen sonuçların, daha geniş örneklemlerle ve uzunlamasına tasarımlarla yürütülecek çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tedaviye Dirençli Depresyon, Akselere İntermitan Theta Burst Stimülasyon, Zaman Algısı, Uyku Kalitesi, Nöromodülasyon.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EFFICACY OF ACCELERATED INTERMITTENT THETA BURST STIMULATION AND TIME PERCEPTION AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

Objective: Treatment-resistant depression (TRD) represents a clinically severe and heterogeneous subgroup of major depressive disorder (MDD). Neuromodulation approaches, particularly accelerated intermittent theta burst stimulation (aiTBS), have emerged as promising treatment options for this population. However, clinical and cognitive markers that may predict antidepressant response to aiTBS remain insufficiently defined. The aim of this study was to examine the relationship between time perception, sleep quality, depressive symptoms, and treatment response in patients with TRD receiving aiTBS, and to evaluate whether time perception and sleep quality predict antidepressant response.

Methods: Patients diagnosed with MDD according to DSM-5 criteria who met TRD criteria and received aiTBS treatment were included in the study. Depression and anxiety severity were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Time perception was evaluated using time estimation and time production tasks, with performance quantified by relative absolute error (RAE) and relative directional error (RDE) indices. Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). All assessments were conducted before and after aiTBS treatment. Associations between time perception, sleep quality, and clinical variables, as well as their predictive value for antidepressant response, were analyzed.

Results: A statistically significant reduction in depressive symptoms was observed following aiTBS treatment ($p<0.001$). Significant changes were found in time perception performance, particularly in relative absolute error and relative directional error measures at longer time intervals when compared to baseline ($p<0.05$). Lower baseline time perception error levels were associated with better antidepressant response to aiTBS ($p<0.05$). Although overall sleep quality improved after treatment, PSQI scores showed a limited role in predicting antidepressant

response. Significant associations were identified between time perception measures, depressive symptom severity, and selected clinical variables.

Conclusion: The findings suggest that antidepressant response to aiTBS in patients with TRD may be associated with time perception processes. Measures of time perception, in particular, may serve as potential cognitive markers for predicting response to aiTBS. While sleep quality remains a clinically relevant dimension of depression, it did not emerge as a strong predictor of treatment response in this study. Further research with larger samples and longitudinal designs is warranted to clarify these relationships.

Keywords: Treatment-Resistant Depression, Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation, Time Perception, Sleep Quality, Neuromodulation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) toplumda oldukça sık görülen ve son yıllarda görülme sıklığının giderek arttığı bildirilen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (1,2). DSM-5 tanı ölçütlerine göre, en az iki hafta süreyle depresif duygudurum ya da belirgin anhedoni varlığına ek olarak enerji kaybı, intihar düşünceleri, suçluluk duyguları, dikkati toplamada güçlük ile uyku ve iştah değişiklikleri gibi belirtilerin bulunması halinde tanı konulabilir (3). Tedaviye dirençli depresyon (TDD) ise literatürde zaman zaman farklı biçimlerde tanımlansa da son yıllardaki uzlaşı önerileri doğrultusunda en az iki yeterli süre ve dozda tedavi girişiminin başarısızlığı ile tanımlanmaktadır (4).

MDB için görülme sıklığındaki artışa karşın tedavi oranlarının paralel bir artış göstermediği de bildirilmiştir hem etkin tedaviye erişim hem de mevcut tedavilerin etkinliğine ilişkin güçlükler sürmektedir (5). Ağırlıklı olarak farmakolojik yaklaşımların kullanıldığı tedavi süreçlerinde yaşanan zorluklar, nöromodülasyon tedavilerinin önemini artırmıştır. Özellikle TDD'de önce tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarım (TMU), ardından theta burst stimülasyon (TBS) protokolleri için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay verilmiştir (6,7). Sonraki yıllarda farklı ülkelerin tedavi kılavuzlarında da hızla yer bulmaya başlamıştır (8–10).

Zaman algısı, 1960'lı yıllardan bu yana nörobilimde ilgi çeken bir çalışma alanıdır (11). Koku, dokunma ve işitme gibi duyuların nöral temelleri görece daha iyi anlaşılmışken, zamanı nasıl algıladığımız sorusu halen tam olarak aydınlatılamamıştır (12). Farklı kuramsal modeller önerilmiş ve görüntüleme çalışmalarıyla bu modeller sınanmaya devam etmektedir (13). Zaman algısının depresyonla ilişkisine yönelik bulgular giderek artmaktadır. MDB'de zaman algısına ilişkin sonuçlar heterojen olmakla birlikte, TDD özelinde zaman algısı üzerine literatür oldukça sınırlıdır. Nöromodülasyon ile zaman algısı ilişkisi farklı kortikal bölgelerin uyarımıyla incelenmiş; serebellum ve sağ dorsolateral prefrontal korteksin TMU ile uyarılmasının süre yargılarını etkileyebildiği gösterilmiştir (14,15). Bununla birlikte, depresyon özelinde TMU'nun zaman algısını nasıl etkilediği hâlâ yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bu alanda, intermittant theta burst stimülasyon (iTBS)'un

depresyonda 10 Hz repetatif transkraniyal manyetik uyarım (rTMU)'a etkinlik açısından en az eşdeğer olduğunun randomize çalışmalarla gösterilmiş olması, kısa seans süresiyle bir arada düşünüldüğünde zaman işleme biyobelirteçlerinin tedavi yanıtını öngörmedeki potansiyelini daha da önemli kılmaktadır (16).

Uyku ise psikiyatrinin en güncel ve temel araştırma alanlarından biri olmayı sürdürmektedir. MDB'de semptom kümesi geniş olmakla birlikte uyku bozuklukları bu küme içinde ayrı bir önem taşır. Geniş örneklemli çalışmalarda MDB tanılı bireylerin yaklaşık yüzde 90'ında uyku bozukluğu bildirildiği, yüzde 40'ının ise insomnia ölçütlerini karşıladığı gösterilmiştir (17). Norred ve ark.'nın retrospektif çalışması, uyku bozukluklarının TMU tedavisinin antidepresan yanıtını öngörmede bir değer taşıyabileceğini bildirmiştir (18). Bu bulgular, depresyonda öznel zamanın yavaşlaması ve zaman tahmini önyargılarıyla ilişkili süreçlerin uyku deneyimini de etkileyebileceği yönündeki olasılığı güçlendirmekte ve nöromodülasyon yanıtının açıklanmasında ortak mekanizmalar arayışını teşvik etmektedir. Bu bağlamda TMU, uyku bozuklukları açısından da potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Uyku ve zaman algısı arasındaki ilişkiye dair literatürde çoğunlukla küçük örneklemlerle yürütülmüş çalışmalar bulunmaktadır. İyi bilinen bir fenomen olarak insomnia hastaları uykuya dalma sürelerini olduğundan uzun, toplam uyku sürelerini ise olduğundan kısa tahmin etme eğilimindedir (19). Uyku durumunun yanlış algılanması olarak adlandırılan bu olgunun altında yatan mekanizmalar tartışmalıdır; sık incelenen hipotezlerden biri zaman algısındaki değişimlerin bu algı sapmalarına katkıda bulunduğudur. Ancak bu alandaki çalışmaların bir kısmı uyku durumunun yanlış algılanması ile zaman algısını farklı görevlerle değerlendirmiş olsa da bulgular tutarsızdır (20). Bazı araştırmacılar zaman algısındaki bozulmaların uyku bozukluğunu tetikleyebileceğini savunurken, bazıları bu iki olgunun temelde ayrık fenomenler olduğunu öne sürmektedir.

TMU'nun hedeflediği dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve ilişkili kortiko-striato-serebellar devrelerin, duyusal zamanlama ve süre yargılarıyla da kesişen bir ağın bileşenleri olduğu dikkate değerdir; dolayısıyla nöromodülasyonun depresyonda zamanla ilişkili işlevler üzerindeki olası etkileri klinik açıdan anlamlı bir

soru alanı oluşturmaktadır (14,21). Aynı zamanda MDB için önemli bir belirti kümesi olan uyku kalitesinin hem zaman algısı ile hem akselere intermittan theta burst stimülasyon (aiTBS) ile ilişkisine dair halen aydınlatılmamış alanlar bulunmaktadır.

Bu çalışma kapsamında, DSM-5 ölçütlerine göre MDB tanısı almış, TDD kriterlerini karşılayan ve hızlandırılmış TBS tedavisi uygulanan bireylerde; aiTBS'nin depresif belirtiler üzerindeki etkisinde zaman algısı ve uyku kalitesinin öngörücü bir rol oynayıp oynamadığı ile depresif yakınmalarla zaman algısı ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin niteliği incelenmiştir. Ayrıca hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile depresyon, anksiyete ve aiTBS'ye verilen yanıt arasındaki ilişkiler de araştırılmıştır.

Çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

Hipotez 1: Tedaviye dirençli depresyon tanısıyla aiTBS tedavisi alan hastalar zaman algısı görevlerinde tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre göreli mutlak hata skorlarında anlamlı olarak düşüş olacaktır.

Hipotez 2: Tedaviye dirençli depresyon tanısıyla aiTBS tedavisi almakta olan hastalar için zaman tahmini görevlerinde daha uzun tahminde bulunmak, zaman üretim görevlerinde daha kısa üretimde bulunmak ve uyku kalitesinin düşük olması aiTBS'nin antidepresan yanıtı için yordayıcıdır.

Hipotez 3: Tedaviye dirençli depresyon tanısıyla aiTBS tedavisi alan hastalarda, tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre PUKİ skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

MDB duygudurum bozuklukları içinde en sık görülen ve bireyin işlevselliğini ciddi şekilde etkileyen bir psikiyatrik tablodur. MDB tanısı dünyada yaygın olarak kullanılan DSM-V-TR tanı ölçütlerindeki kriterler ve klinik görüşme esas alınarak konur. Aşağıda DSM-V tanı kriterleri sunulmuştur.

Tablo 1. Majör Depresif Bozukluk DSM-5 Tanı Kriterleri

A. İki haftalık dönemde aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve özellikle işlevsellik düzeyinde değişiklik olmuştur. Belirtilerden en az biri depresif duygudurum ya da ilgi-istek kaybı ya da zevk alamamadır. 1. Kişinin bildirdiği ya da gözlenebilen, günün büyük çoğunluğunda, neredeyse her gün olan depresif duygudurum 2. Neredeyse her gün, günün çoğunda neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama 3. Diyet amacı olmadan çok kilo verme ya da kilo alma (1 ay içinde vücut ağırlığının %5'i) 4. Uykusuzluk ya da fazla uyuma 5. Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon 6. Yorgunluk ya da enerji azalması 7. Değersizlik ya da uygunsuz suçluluk düşünceleri 8. Düşünmekte ya da konsantre olabilmekte güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama 9. İntihar düşünceleri
B. Hastanın toplumsal ve mesleki ya da diğer alanlarda işlevselliği bozulmuştur, belirtiler klinik açıdan zorluğa yol açar.
C. Bu durum madde kullanımı ya da genel bir tıbbi durumun etkileriyle açıklanamaz.
D. Bu durum şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrısal bozukluk gibi psikotik tanılarla daha iyi açıklanamaz.
E. Hiçbir zaman mani dönemi ya da hipomani dönemi varlığı olmamıştır.

Yine DSM-5 MDB tanımı yaptıktan sonra anksiyeteli, karma özellikli, melankolik özellikli, atipik özellikli, psikotik özellikli, katatoni eşlik eden, mevsimsel özellikli ve peripartum başlangıçlı gibi belirleyiciler eklemiştir. Dünya da yaygın

kullanılan bir diğer tanılama sistemi olan ICD-11 ise depresyon tanısı için DSM ile neredeyse tamamen aynı kriterleri önerir. Sadece A ölçütünde belirtilen 9 maddenin yanında "umutsuzluk düşüncelerinin" varlığının da eklenerek 10 kritere çıkarılmasıyla ayrışır (22).

2.1.2. Epidemiyoloji

MDB duygudurum bozuklukları içinde en sık görülen olmasının yanında psikiyatrik bozuklukların tümü içinde de en yaygın prevalansa sahip olanıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verileri giderek artan sıklıkta olmasına dikkat çekerek dünyadaki toplam depresyon oranını %4 olarak bildirir. Kadınlarda bu oran %5,1 iken erkeklerde %3,6 oranında görülmektedir. Depresyonun günümüzde yapılan hesaplamalara göre dünya çapında yaklaşık 332 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (23).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sunduğu verilere göre %10 hamile ya da doğum yapmış kadın depresyonu deneyimlemektedir. Ancak bu kadar farklı alanlarda etkileri olabilen, bu kadar geniş bir popülasyonda ortaya çıkabilen bir hastalık için yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde bile ruh sağlığı hizmetlerine ancak popülasyonun üçte biri ulaşabilmektedir (24,25).

Majör depresif bozukluğun ilk atağının ortaya çıkma olasılığı, genellikle orta ergenlik döneminden başlayarak 40'lı yaşların ortalarına kadar uzanan bir zaman aralığında yoğunlaşmaktadır. Ortalama başlangıç yaşı ise çoğunlukla 20'li yaşların ortalarına denk gelmektedir. Her iki cinsiyette de hastalığın prevalansında, yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında belirgin bir artış gözlenmekte; bunu, beşinci ve altıncı dekatlarda daha ılımlı bir ikinci artış izlemektedir (26).

2003 yılında ABD'de yapılan geniş ölçekli bir epidemiyoloji çalışması ABD için 18 yaş üstünde ömür boyu yaygınlığı %16,2, son 12 ay içinde yaygınlığı %6,6 olarak raporlamıştır (26). 2013 yılında aynı araştırmacıların tekrar aynı alanda yayınladığı çalışmaya göre ise, yaşam boyu yaygınlık ülkeler arasında değişmekle birlikte %1-19 arasında, 12 aylık yaygınlık ise %2-10 arasında değişmektedir (27). Ancak 2022 yılında yayınlanmış ergenlere odaklanan başka bir meta analiz ömür boyu yaygınlığı %19, son 12 ay içinde yaygınlığı %8 olarak bildirmiştir (28). Bu pencereden

bakıldığında da depresyonun yıllar içerisinde giderek ağırlaşan sıklığı göze çarpmaktadır.

Türkiye Ruh Sağlığı Profili-2 (2023) araştırması, ülkemizde gerçekleştirilen en geniş kapsamlı ruh sağlığı epidemiyoloji çalışmalarından biridir. Bu çalışmanın bulgularına göre, toplum genelinde son 12 ay içinde majör depresyon tanısı alma oranı %6,4'tür; kadınlarda bu oran %8,7'ye, erkeklerde ise %3,4'e ulaşmaktadır. Hayat boyu majör depresyon görülme sıklığı ise %10,4 olarak belirlenmiş; kadınlarda %13,1, erkeklerde %6,8 olarak rapor edilmiştir. Bulgular, depresyonun kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğünü ve bu durumun önceki epidemiyolojik araştırmalarla paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, depresyon Türkiye'de en yaygın ruhsal bozukluk olup, duygudurum bozuklukları içerisinde en geniş hasta grubunu temsil etmektedir (29).

2.1.3. Risk Etmenleri

MDB gelişiminde biyolojik, psikolojik, çevresel, fiziksel birçok etmen rol oynayabilmektedir. Genetik alt yapı bu alandaki en önemli biyolojik risk faktörlerinden biridir. İkiz çalışmaları bu alanda değerli bilgiler vermektedir. Örneğin Çin'de yapılan bir ikiz çalışmasında depresyon gelişiminde genetik payının %50'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (30). Bir meta-analiz çalışması ise bu genetik payın %37'lerde olduğunu bildirmiştir (31). Aile çalışmalarında ise birinci derece akrabasında depresyon öyküsü bulunan bireylerin, bu öyküsü olmayanlara kıyasla 2 ila 3 kat daha yüksek depresyon geliştirme riski taşıdığı saptanmıştır. İsveç'te yapılan çok geniş ölçekli bir ikiz çalışmasında bu genetik payın kadınlarda %42, erkeklerde %29 olduğunu saptamışlardır (32).

Psikososyal etmenler de depresyon gelişiminde önem arz etmektedir. Çocukluk çağında yaşanan ihmal ya da istismarlar, erken travmatik yaşantılar, işsizlik, yetersiz sosyal destek, kronik stres, düşük sosyoekonomik durum gibi çok fazla faktör depresyonun gelişiminde zemin hazırlayıcı roller üstleniyor gibi görünmektedir (33). Kişinin bu durumlar karşısında biliş ve duygu yanıtları depresyon sürecinin başlaması için bir risk oluşturabilir.

Fiziksel risk etmenlerinden en önemlisi ise eşlik eden kronik fiziksel hastalıklardır. Örneğin kanser hastalarında depresyon gelişme riski %60'lara kadar yükselmektedir (34). Akut Miyokardiyal İnfarktüs gelişen hastalarda majör depresyon oranı %15, orta ve hafif depresyon dahil edildiğinde yine %65'lere varan oranlar bildirilmiştir. Yine kronik kardiyak yetmezliği olan hastalarda depresyon oranları %40'lara varabilmektedir (35). Bunlar dışında diyabet, kronik ağrı durumları, inme, migren, multipl skleroz gibi farklı nörolojik hastalıklara sahip olmak da depresyon gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Aynı şekilde madde kullanımı ve bazı ilaçların kronik kullanımları da depresyon gelişiminde fiziksel risk etmenlerinden sayılabilir. Bu kadar karmaşık ilişkinin iç içe girdiği depresyon hastalarında risk faktörlerini belirlemek ve müdahale alanına olabildiğince dahil etmek tedavinin en önemli gerekliliklerinden olarak öne çıkmaktadır.

2.1.4. Etiyoloji

Majör Depresif Bozukluk halen etiyolojisi tamamıyla aydınlatılmış bir hastalık değildir. Halen farklı belirtiler gösteren hastaların ortak yönleri, aynı hastada bile zaman zaman değişebilen belirtilerin görülmesi cevaplanması gereken çok fazla soru olduğunu göstermektedir. Ancak son yıllarda yapılan genetik çalışmaların hız kazanması, farklı inceleme yöntemlerinin yaygınlaşması, nörogörüntüleme çalışmalarının giderek daha yaygın kullanılması gibi değişiklikler hastalığa dair bilgimizi her geçen gün artırmaktadır.

2.1.4.1. Genetik faktörler

Hastalıkla ilgili genetik faktörleri aydınlatmak için çok sayıda ikiz ve aile çalışması, genom düzeyinde birliktelik çalışmaları, bağlantısallık çalışmaları, aday gen çalışmaları yürütülmüştür. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları depresyonun genetik yükünü destekler. Bununla birlikte, yapılan bağlantısallık ve aday gen çalışmalarında belirgin, tek başına yüksek etkiye sahip bir genetik varyant saptanamamıştır; genetik varyantların her biri oldukça küçük etkilere sahiptir ve birçok genetik faktörün çevresel etkilerle birlikte hastalık riskini oluşturduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, geniş ölçekli genom-genel birliktelik çalışmaları yaygın olarak uygulanmaya başlanmış olmasına rağmen, bugüne kadarki bulgular tekil genetik değişikliklerin depresyon riskini anlamlı şekilde artırmadığını, bu nedenle gelecekte çok daha büyük örneklem

büyüklükleriyle ve biyolojik yolların sistematik olarak incelenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (36).

Depresyon tanısı olan bir kişinin birinci derece yakınlarında da MDB tanısı alması genel popülasyondan en az 2-3 kat yüksektir. Depresyonun kalıtımsal geçiş oranının yaklaşık olarak %30 ile %50 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır (37). Bu bilgiler ışığında depresyonun özgül bir gen bulunamasa bile çok faktörlü bir şekilde kalıtımsal bir yönünün olduğu düşünülmektedir.

MDB ile ilişkili gen çalışmalarında farklı genlerle ilişkiler tanımlanmıştır. 2025 yılında 5 milyondan fazla kişinin genetik yapısının incelenerek raporlandığı genom çalışmasında 697 varyant, 635 lokus bildirilmiştir. Bunların içerisinde 293 varyant yeni bulgu olarak raporlanmıştır. En güçlü aday genler CYP7B1, DRD2, ESR1, FURIN, NTRK3, SP3 ve DCC gibi nörotransmisyon ve nörogelişimle ilgili genlerdir. En güçlü risk yoğunluğu olan bölgeler ise amigdala-hipokampüs devreleri ile dopaminerjik yolaklarda oluşmuştur (38).

MDB genetik etiyolojisinde önemli başka bir gen ise serotonin transporter (SERT) genidir. Olumsuz yaşam deneyimleriyle birlikte daha fazla depresyon ve intihar eğilimi görülen kişilerde kısa alel varlığı gösterilmiştir (39). 5-HTT geninde uzun alel olmasının depresyon açısından koruyucu olmasının yanında tedavi yanıtı için de potansiyel umut verici çalışmaları vardır (40).

Son olarak epigenetik çalışmalar son yıllarda depresyonla ilişkilendirilebilecek genlerde yaşam olaylarıyla birlikte ekspresyonda değişiklikler bildirmişlerdir. Protein sentezinde görevli olan genin promotör bölgesinde gelişebilecek metilasyon bir epigenetik mekanizmadır ve protein üretimini azaltarak geni sessizleştirir. MDB için yapılan bir çalışmada bu mekanizma ile çocukluk çağı travması öyküsü olanlarda Glukokortikoid Reseptör geninde etkilenme saptanmıştır (41). Tüm bu bulgular, depresyonun genetik temelinin tek bir genle açıklanamayacak kadar karmaşık olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, majör depresif bozukluğun genetiği çok sayıda küçük etkili varyantın, çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda şekillenen çok faktörlü ve poligenik bir yapıya sahiptir.

2.1.4.2. Biyojenik Aminler

Sinaptik aralığa nöronlar tarafından salınan serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) nörotransmitterlerinde değişiklik olmasının da depresyonun bir nedeni olabileceği uzun yıllardır öne sürülmüş bir hipotezdir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sadece bu hipotezle açıklanabilecek kadar basit bir mekanizmayı değil, gen ekspresyonu, reseptör modülasyonu ve hatta epigenetik mekanizmaların rol aldığı kompleks bir açıklamanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu hipotezi açıklarken pek çok postmortem çalışma öncülük etmiştir. Örneğin depresif hastaların beyinlerinde SERT ve 5-HT1A reseptörlerinin azaldığı, NA metabolitlerinin düşük seviyelerde saptandığı, ß-reseptör yoğunluğunun arttığı, DA taşıyıcılarının azaldığı, D2/D3 reseptör yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (42). Bu nörotransmitterlerin farklı çalışmalarda depresyon etiyolojisinde görev alabileceğinin gösterilmesi üzerine bu mekanizmayı hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. Sinaptik aralıkta nörotransmitterlerin artışına sebep olan selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ), serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNGİ) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) gibi tedaviler depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve tedavide başarı sağlayabildikleri görülmüştür.

Ancak bazı hastalarda tedavi yanıtı alınamaması, bazı hastalarda yanıtın gecikmesi ve bazı durumlarda hedeflenen sonuçlara ulaşılamaması depresyonun tüm mekanizmalarının bununla sınırlı kalmadığını kanıtlamaktadır (43). Bu nedenle monoamin hipotezi revize edilerek temelde bu değişikliklerin bir modülasyon mekanizması olarak değişiklik gösterdiği düşünülmeye başlanmıştır. Bu da glutamat sistemi, N-metil-D-aspartat (NMDA), multireseptör modülatörleri gibi farklı mekanizmalar üzerinden yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır (43,44). Sonuç olarak, güncel kanıtlar depresyonun yalnızca monoaminerjik dengesizliklerle açıklanamayacak kadar çok boyutlu bir nörobiyolojik bozukluk olduğunu göstermektedir. Bu çok boyutluluk, nörotransmitter değişimlerinin ötesinde nöroplastisite, stres yanıtı, genetik yatkınlık ve glutamaterjik disfonksiyon gibi etmenlerin etiyolojide birlikte rol aldığını düşündürmektedir.

2.1.4.3. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HPA) Aks

Depresyon varlığında biyolojik temellendirilebilecek en güçlü bulgulardan birisi de HPA aksının hiperaktivasyonudur. Bu aks stres yanıtını oluşturmasıyla bilinir ve temelde hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), bunun aktive ettiği adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile adrenal bezden kortizol salınımı artırmasıyla çalışır. Kortizol ise geri bildirim mekanizmasıyla CRH ve ACTH salınımı baskılar ancak depresyonda bu mekanizma bozulur (45). Postmortem ve nöroendokrin çalışmalar depresif kişilerde CRH artışı ve buna karşılık glukokortikoid reseptör duyarlılığının azaldığını göstermektedir. Bu da beynin prefrontal korteks, limbik sistem gibi farklı bölgelerinde kronik yüksek kortizol düzeyleri ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır (45,46).

Kronik kortizol artışı hipokampal hacmi azaltır, prefrontal bölge disfonksiyonuna yol açar ve amigdala aktivitesini artırır. Bunlar da depresyonun klinik olarak görünen belirtilerinin oluşumuna temel oluşturmaktadır (47). Çocukluk çağı travmatik yaşantıları da bu aksın duyarlılığını artırarak sonraki süreçte depresyona yatkınlık oluşumu açısından önem taşımaktadır (48). Sonuç olarak depresyonda HPA ekseninin yaşadığı değişiklikler yalnızca sekonder bir değişiklik olarak değil etiyolojik olarak patogenezi açıklayan temel bir aracı mekanizma gibi görünmektedir. Bu eksende oluşacak aksamalar monoaminleri, nöroplastisiteyi, nöroinflamatur ve immün süreçleri etkileyerek depresyonun hem gelişimi hem de seyri için belirleyici rol oynamaktadır.

2.1.4.4. Nöroinflamasyon ve İmmün Sistem

Son yıllarda yapılan araştırmalarda depresyon etiyolojisinde nöroinflamatuar süreçlerin merkezi bir rol oynadığına yönelik bulgular saptanmaktadır. Kronik stres periferik bağışıklık sistemi aracılığıyla IL-1ß, IL-6, TNF-α düzeylerini artırarak glial hücre aktivasyonuyla, hem kan beyin bariyerini hasara uğratarak hem de sinaptik plastisiteyi ve nörogenezi olumsuz etkileyerek etki gösterir (49). Glial hücre aktivasyonu ise triptofan metabolizmasını bozarak serotonin üretimini azaltır, bu da glutamat aracılı eksitotoksisiteye aracılık edebilir (50,51). Önem arz eden diğer bir klinik özellik de inflamatuar süreçlerin tedaviye dirence de katkı sağlayabilir bu

sayede hem bir etiyolojik faktör hem de bir patofizyolojik bileşen olarak değerlendirilebilir (52).

2.1.4.5. Psikososyal Faktörler

Sadece depresyon özelinde değil birçok farklı psikiyatrik hastalık için psikososyal faktörlerin önemi büyüktür. Stresör ile karşılaşan her birey psikiyatrik bir klinik geliştirmez, bu nedenle temelde yatkınlığı olan bireylerde bu tür psikososyal faktörlerin tetikleyici bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Zayıf sosyal ilişkiler, yalnızlık, zorlu yaşam olayları, düşük sosyoekonomik düzey, bedensel hastalıklar ve kadın cinsiyet MDB açısından en önemli risk faktörleri gibi gözükmektedir (53).

2.1.4.5.1. Depresyonun Psikanalitik Kuramı

Depresyonun psikanalitik kurama göre anlaşılabilmesi bir tanıdan çok, çocukluk döneminde yaşanan içsel çatışmalara dayanan bir duygulanımın erişkinlikteki görünür hali olan bir affekt olduğunu kabul etmek gerekir. Klasik görüş katı ve cezalandırıcı bir süperegonun varlığının kişiler arası ilişkileri bozduğunu, ikili duygular oluşturduğunu ve depresyon ortaya çıktığını savunur. Ancak sonraki yıllarda psikanalitik görüş içerisinde de bu durumun sadece kendine yönelmiş bir saldırganlıkla açıklamanın eksik kaldığı, dürtüsel eksiklerin, suçluluk, kayıp ve yetersizlik fantezilerinin benliğin savunma mekanizmalarıyla oluşturduğu patolojik bir uzlaşma durumu olduğuna evrilmiştir (54).

2.1.4.5.2. Depresyonun Bilişsel Kuramı

Aaron Beck ise kendi geliştirdiği bilişsel kuram üzerinden depresyonu anlamlandırmaya çalışmıştır. Bu kurama göre depresyon kişinin yaşantıları hakkında geliştirdiği sistematik bilişsel çarpıtmalar ve olumsuz temel inançlar sonucunda ortaya çıkar. Kişi kendisi, dünya ve gelecek hakkında süreğen olumsuz değerlendirmelere sahiptir, bu durum bilişsel üçlü olarak adlandırılır. Beck'e göre bu olumsuz otomatik düşünceler değiştiğinde duygulanım da değişir, dolayısıyla depresyonun sürmesinde bilişsel süreçler rol oynar ve tedavi için de bu çarpık düşüncelerin yeniden yapılandırılması temeldir (55).

2.1.4.5.3. Depresyonun Davranışçı Kuramı

Davranışçı kuram ise bireyin çevresiyle etkileşiminde pekiştireç kaybı, ödüllendirici etkinliklerden uzaklaşma ve kaçınma davranışlarında artma sonucu depresyonun oluştuğunu savunmaktadır. Lewinsohn olumlu pekiştireçlerin azalması ile duygudurumunun düşmeye başladığını, bu düşük duygudurumun daha az etkinliğe katılmasına ve böylece de daha az pekiştireç bulunmasına yol açar. Bu durum tipik bir negatif geri bildirim döngüsüdür. Dolayısıyla bu kurama göre de temel sürdürücü etmen yanlış davranış kalıpları ve yetersiz pekiştirme süreçleridir, tedavi de bu durumu yeni etkinliklere yönlendirerek bu geri bildirim döngüsünü kırmaktan oluşmaktadır (56).

2.1.4.6. Nöroplastisite ve Nörogenez

Son yıllardaki çalışmalar depresyon etiyolojisinde nöroplastisite ve nörogenez bozulmasının merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Kronik stres ve MDB, hipokampüs ve prefrontal kortekste dendritik gelişimde azalma, sinaptik kayıp ve uzun dönem potensiyasyon dengesinde bozulma ile giden yapısal değişiklikleri oluşturmaktadır (57). Özellikle Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve ilişkili nörotrofik yolaklardaki azalma, sinaptik plastisite ve nörogenezi baskılayarak depresyonun klinik görünümlerinin ortaya çıkmasına yol açar ve tedavi süreçlerinin de bu BDNF düzeylerini tekrar artırıyor gibi görünmektedir (58). Hipokampal nörogenezin ise kronik stres ve duygudurum bozukluklarında düştüğü, bu nörogenezin artışının ise hem duygudurum hem bilişsel belirtilerde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (59,60). Sinaptik yapılanmayı hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının da son dönemde gündeme gelmesi MDB etiyolojisinde plastisite temelli bir yaklaşımın yerini sağlamlaştırmaktadır (61).

2.1.4.7. Nöroanatomi ve Görüntüleme Çalışmaları

Depresyonda yapılmış görüntüleme meta analizleri özellikle DLPFK, anterior singulat korteks ve insulada kortikal incelme ile limbik-subkortikal bazı bölgelerde hacim azalmasının tutarlı biçimde oluştuğunu ortaya koymaktadır (62). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise varsayılan mod ağı (DMN), salience ağı ve frontoparietal kontrol ağı arasında bağlantısallığın bozulduğu, özellikle DMN-salience

arasında etkileşimin azaldığı gösterilmektedir (63). Farklı tedavi girişimlerine karşı yanıtı öngörmede halen tutarsız sonuçlara sahip olan nörogörüntüleme bulguları olmasına rağmen, son yıllardaki bazı müdahalelerin (Vagal sinir stimülasyonu) bu bağlantı ağlarını normalleştirebildiğinin kanıtlanması ile esnek ama bozulmuş beyin ağları üzerinden açıklama girişimlerinin etiyolojik temelini güçlendirmektedir (64,65).

TDD ise nöroanatomi ve görüntüleme çalışmaları ile MDB'den ayrışan özellikler gösterebilmektedir. Yakın bir tarihte yayınlanan bir incelemede ise TDD özelinde genetik ve nörobiyolojik temeller değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da TDD'nin MDB'nin bir alt tipi olarak, varsayılan ağ bağlantıları ve beyaz cevher değişiklikleriyle ayrıldığı belirtilmektedir (66).

2.1.5. MDB ve Zaman Algısı

Psikiyatride fenomenolojik araştırmaların güçlendiği 20. yüzyılda depresyonda zamanın ağırlaştığı, içsel bir durgunluk halinin oluştuğu ve geleceğin kapandığı temaları ortaya atılmıştır. Zaman algısının ilk sistematik izleri Minkowski'nin Lived Time adlı eserinde görülmektedir (67). Aynı yıllarda Straus depresyonda zamanın sadece yavaşlamadığı, bireyin zaman içindeki öznel yöneliminin bozulduğunu ileri sürerek fenomenolojik zemini güçlendirmiştir (68). Bu yaklaşımlar, depresyonu sadece duygudurumda bir çökme olarak değil, zamanın kendisiyle kurulan ilişkinin değişmesi olarak kavramsallaşmasına yol açmıştır. Böylece 1960'lı yıllardan itibaren deneysel psikoloji ve psikiyatri alanlarında zaman algısını ölçen ilk laboratuar çalışmaları başlamıştır (69,70). Bu erken dönem araştırmalar depresif bireylerin zaman tahmininde sistematik hatalar yaptığını ve zamanı daha uzun deneyimlediklerini göstererek fenomenolojik görüşleri desteklemiş; günümüz nörobiyolojik temelleri oluşturan bozulmuş zaman işleme fikrini ortaya çıkarmıştır.

Zaman algısının ölçülebilmesi için oluşturulmuş çeşitli görevlerde depresyon tanılı hastaların süreyi daha uzun algıladıkları, yani zamanın akışını yavaşlamış olarak deneyimledikleri farklı çalışmalarda gösterilmiştir (71,72). Choi ve arkadaşları ise duygudurum ve uyarılma düzeylerinin deneysel olarak manipüle edildiği koşullarda depresif hastaların zaman algısının daha da yavaşladığını bildirmiştir (73). Bu bulgu,

zaman algısının depresif hastalarda sadece bilişsel değil duygulanımsal süreçlerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ancak depresif hastalarda öznel zaman yavaşlaması deneyiminin kanıtları güçlü olmasına rağmen, nesnel zaman algısı testlerinde (zaman tahmini, zaman üretimi gibi) tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Thönes ve Oberfeld'in 2015'te yayınladığı meta analizi depresyonun öznel yavaşlama üzerinde orta düzeyde etkili olduğunu, ancak zaman algısı görevlerinde anlamlı ve tutarlı bir etki gözlenmediğini bildirilmiştir (21). Ancak literatürde bunun tam tersini savunan ve özellikle intihar davranışı gibi klinik açıdan kritik durumlarda zaman algısının belirleyici önem taşıdığını vurgulayan yayınlar da bulunmaktadır (74). Dolayısıyla depresyonda zaman algısı, fenomenolojik olarak güçlü bir biçimde tanımlanmış olsa da deneysel ölçümlerde heterojen kalmaya devam etmektedir.

Literatür, depresyonda öznel zaman deneyiminin belirgin biçimde etkilendiğini, ancak nesnel zamanlama görevlerindeki bulguların tutarlı olmadığını göstermektedir. Bu farklılıklar, zaman algısının depresif belirtilerle ilişkisini açıklamada halen açık sorular bulunduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle depresyonda zaman işleme süreçlerinin rolünü daha net biçimde ortaya koymak için farklı yöntemleri karşılaştıran ve klinik örüntülerle ilişkisini sınayan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.1.6. MDB ve Uyku Bozuklukları

MDB için uyku bozuklukları hem tanısal bir bileşen hem de epizodların ortaya çıkışında, gidişinde belirleyici rol oynayan temel alanlardan birisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar MDB tanılı hastaların %70-90 oranında insomnia ya da hipersomnia biçiminde klinik olarak anlamlı uyku bozuklukları yaşadığını göstermektedir (17). Uyku bozukluğunun sadece bir depresyon semptomu olarak görülmesindense, hastalığın gelişimi, şiddeti ve yinelemesi için önem arz eden bağımsız bir belirleyici olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (75,76). Bu nedenle uyku bozuklukları son dönemde giderek artan bir önemle literatürde kendine bir alan bulmaktadır.

MDB tanılı hastalarda bozulmuş uyku süreçlerinin birden çok boyutta etkilendiği düşünülmektedir. REM latansında kısalma, REM yoğunluğunda artış, non-REM uyku bütünlüğünde azalma ve uykunun devamlılığında bölünme gibi tutarlı değişiklikler gösterilmiştir (77,78). Bu fizyolojik bulgular, HPA aksında bozulma, monoamin salınım değişiklikleri ve sirkadiyen ritimde değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Melatonin salınımının gecikmesi ve bozulmuş sirkadiyen ritim depresyonun hem klinik seyri üzerinde hem de biyobelirteçleri üzerinde etkili gibi görünmektedir. HPA ekseninde aşırı uyarılma ile gece kortizol seviyelerinin yükselmesi, insomnia ile depresyonun klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi güçlendiren kanıtlardan birisidir (77).

Son olarak, uyku bozukluklarının MDB'nin nörobiyolojik temel süreçleriyle çift yönlü bir ilişki içinde olduğu yönündeki bulgular giderek güçlenmektedir. Özellikle uyku mimarisi bozulmalarının, inflamatuar belirteçlerde artış, prefrontal kortikal işlevlerde zayıflama ve emosyonel işlemleme devrelerinde düzensizliklerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (79,80). Uzunlamasına çalışmalar, tedavi edilmemiş veya persistan uyku sorunlarının tedavi yanıtını azaltabildiğini, yineleme riskini artırdığını ve depresyonun kronikleşme olasılığını yükselttiğini bildirmektedir (17). Bu nedenlerle, uyku bozukluklarının MDB'de yalnızca belirtilerden biri değil, aynı zamanda biyolojik, klinik ve prognostik açıdan kritik bir hedef olduğu anlaşılmaktadır. Literatürdeki bu eğilim hem araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda uyku süreçlerinin daha bütüncül bir biçimde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamakta; böylece depresyonun etiyolojisi, sürdürülmesi ve tedavi edilmesine yönelik daha kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır.

2.1.7. Tedavi

MDB tedavisinde güncel kılavuzlar ve yaklaşımlar tek bir yöntemden ziyade farmakoloji, psikoterapi ve nöromodülasyon girişimlerinin hastanın klinik ve tercihlerine göre kişiselleştirilmiş şekilde bir araya getirilmesini önermektedir. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 kılavuzu, National Institute of Health and Clinical Exellence (NICE) 2022 kılavuzu, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) kılavuzu gibi dünyanın önde gelen tedavi ekipleri yalnızca semptom azalması değil, tam remisyon,

işlevselliğin geri kazanılması ve yinelemenin engellenmesi gibi hedefler belirler (8,10). Kılavuzlarda ortak görülen önerilerden bir diğeri de hastalığın şiddeti ve kliniğine göre kademeli tedavi modelleri önermeleri ve ortak karar alma mekanizmalarını desteklemeleridir.

Hafif ve bazı orta şiddette MDB olgularında güncel kılavuzlar öncelikle psikoeğitim, yapılandırılmış öz-yardım programları ve kanıta dayalı psikoterapileri (özellikle bilişsel davranışçı terapi, kişilerarası terapi, davranışsal aktivasyon ve kısa süreli psikanalitik/psikodinamik yaklaşımlar) birinci basamak seçenekler olarak ön plana çıkarmaktadır (8). Orta–ağır epizodlarda ve klinik tablonun işlevsellik kaybı ile seyrettiği durumlarda ise seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ve diğer ikinci nesil antidepresanlar birinci basamak farmakolojik müdahaleler olarak önerilmektedir. Yetersiz yanıt ya da kısmi yanıt durumunda, kılavuzlar antidepresan değişimi, doz optimizasyonu, antipsikotik veya duygudurum düzenleyici ile güçlendirme gibi stratejileri aşamalı olarak önermekte ve akut tedaviyi takiben sürdürüm ve idame tedavisinin yineleme riskine göre en az 6–12 ay, tekrarlayan epizodlarda ise daha uzun tutulmasını vurgulamaktadır (81).

Tedaviye dirençli depresyon olgularında (yeterli doz ve sürede en az iki antidepresan denemesine rağmen yanıt alınamaması) EKT, tekrarlayıcı TMU (rTMU), yoğunlaştırılmış/akselere TMU protokolleri, transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS) ve ketamin/esketamin tedavileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. WFSBP ve CANMAT kılavuzları, EKT'yi ağır, psikotik özellikli veya yaşamı tehdit eden tablolar için yüksek kanıt düzeyine sahip bir seçenek olarak önermeye devam ederken; rTMU ve tDCS'yi tedaviye dirençli olgularda kanıta dayalı, görece güvenli alternatifler arasında sınıflandırmaktadır. Son yıllarda intravenöz ketamin ve intranazal esketaminin hızlı etkili antidepresanlar olarak TRD grubunda anlamlı yarar sağladığını gösteren çalışmalar, bu ajanların özellikle tedaviye dirençli olgular için kılavuzlarda yer almasına yol açmıştır.

Tüm bu gelişmeler doğrultusunda, güncel literatür ve kılavuzlar MDB tedavisinde "herkese uyan tek tedavi" anlayışından uzaklaşarak, biyolojik belirteçlerin, klinik fenotiplerin, komorbiditelerin ve hasta tercihinin birlikte

değerlendirildiği kişiselleştirilmiş tedavi modellerine doğru belirgin bir kayma olduğunu göstermektedir. CANMAT 2023 güncellemesi ve son yıllardaki derlemeler, farmakoterapi ve psikoterapinin yanı sıra yaşam tarzı müdahaleleri, uyku ve sirkadiyen ritim düzenlenmesi, dijital sağlık uygulamaları ve ölçüt temelli izlem yaklaşımlarının tedavi algoritmalarına entegrasyonunu önermektedir. Bu çerçevede, güncel depresyon tedavileri yalnızca semptom kontrolüne değil; işlevselliğin, yaşam kalitesinin ve uzun dönem prognozun iyileştirilmesine odaklanan, çok katmanlı ve dinamik bir yapı kazanmaktadır.

2.1.8. Tedaviye Dirençli Depresyon

Tedaviye dirençli depresyon (TDD), majör depresif bozukluğun klinik seyri içinde en karmaşık ve heterojen alt gruplardan birini oluşturmasına rağmen, literatürde henüz tam olarak uzlaşıya varılamayan bir kliniktir. En yaygın kabul gören tanım, yeterli doz ve sürede en az iki farklı antidepresan tedavisine belirgin yanıt alınamaması şeklindedir; ancak bu ölçüt hem klinik pratikte hem de araştırma ortamlarında önemli sınırlılıklar taşımaktadır (4). Rush ve arkadaşlarının STAR*D çalışması depresyonun basamaklı tedavilerinde yanıt oranlarının her basamakta keskin biçimde azaldığını göstererek, "direnç" olgusunun doğrusal bir tedavi merdiveni yerine daha karmaşık bir biyopsikososyal yapı tarafından belirlendiğini ortaya koymuştur (82). Buna ek olarak, Fava ve Conway gibi önemli araştırmacılar TDD'nin tek tip bir tanı değil, farklı patofizyolojik mekanizmaları barındıran bir fenotipler spektrumu olduğunu vurgulamaktadır (83,84). Bu nedenle TDD hem tanı koyma hem de araştırma standartlaştırılması açısından hâlen önemli tartışmaların odağındadır.

TDD'nin klinik görünümü, direnç fenomeninin basit bir farmakolojik yanıtsızlıktan ibaret olmadığını ortaya koymaktadır. TDD olguları; daha erken başlangıç, daha uzun epizod süresi, belirgin kronisite, yüksek intihar riski, daha şiddetli işlevsellik kaybı ve sık komorbid kaygı bozuklukları ile ilişkilidir (85). Uzunlamasına kohort çalışmalarında, direnç gelişen hastaların hem remisyona ulaşma ihtimalinin düşük olduğu hem de yineleme oranlarının anlamlı biçimde yüksek seyrettiği gösterilmiştir (86). Bu klinik profil TDD'nin, depresyonun doğal seyrinde ayrı bir patolojik gidiş olduğu; yalnızca tedavi başarısızlığının sonucu değil, biyolojik ve kendine özgü bir tipi olabileceği yönündeki görüşleri güçlendirmektedir.

Nörobiyolojik açıdan TDD, depresyonun diğer alt tiplerine göre daha belirgin ve yaygın sistem düzeyinde bozulmalar göstermektedir. Nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle dorsolateral prefrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks, anterior singulat ve amigdala arasında yer alan duygu düzenleme ağlarında işlevsel bağlantının bozulduğu tutarlı biçimde gösterilmiştir (87). İnflamatuar belirteçlerde artış, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksındaki aşırı aktivasyon, glutatamaterjik transmisyonda dengesizlik ve BDNF gibi nöroplastisite göstergelerinde azalma TDD'nin biyolojik temelinde sık tekrarlanan bulgulardır (88,89). TDD'nin standart monoaminerjik hedeflerin ötesine geçen kapsamlı bir nörobiyolojik bozulma alanını temsil ettiği ve depresyonun heterojenitesinin en belirgin biçimde ortaya çıktığı klinik alt gruplardan biri olduğu düşünülmektedir.

2.2. ZAMAN ALGISI

2.2.1. Zaman Algısının Tanımı ve Tarihçesi

Zaman algısı, bireyin dış dünyadaki olayların sürelerini, sıralarını ve akışını öznel olarak örgütleyebilme kapasitesi olarak tanımlanabilir. Bilişsel nörobilim içerisindeki yeri ise algının, belleğin, motor süreçlerin ve dikkatin birleştiği çok boyutlu bir fenomen olarak bulunur. Günümüzde zaman algısı tek bir mekanizma ile açıklanmamaktadır, her birinin farklı görevler üstlendiği DLPFK, bazal ganglionlar, serebellum ve parietal yapılardan oluşan geniş bir ağ ile yönetilen bilişsel bir işlevdir (90). Zamanı algılamak yaşamanın da temel bir boyutu olarak yürümek, spor yapmak, müzik yapmak, konuşmak gibi hayatın neredeyse her noktasında ciddi bir önem taşır. Bu nedenle hem çevresel uyaranların işlenmesi hem de davranışların planlanması için temel bir işlev olarak görülmektedir.

Zaman algısının bilimsel olarak incelenmesi 19. yüzyılın deneysel psikoloji dönemine uzanmaktadır. Weber ve Fechner'in algılama eşiğiyle ilgili çalışmaları zaman için de bir temel oluşturmuş ve deneysel incelemelerin önünü açmıştır (91). 1960'lı yıllarda Fraisse zamanın algılanması üzerine yazdığı kitabında sistematik bir psikolojik incelemeyi başlatmış ve bilişsel süreçlerin belirleyici etkilerini belirtmiştir (92). Sonraki yıllarda ise farklı hastalıklardaki rolünün araştırılması, görüntüleme

yöntemlerinin gelişmesiyle de farklı nöral devrelerin görevlerinin aydınlatılması mümkün olmuştur (93).

Buhusi ve arkadaşlarının yazdığı derlemede çoklu zamanlama sistemleri üç büyük devrede özetlenmiştir. Sirkadiyan ritmi düzenleyen suprakiazmatik nükleus uyku uyanıklık döngülerini ve hormonal bazı sistemleri etkiler. Bu mekanizma 24 saatlik döngüler halinde çalışır. Aralık zamanlaması (Interval Timing) olarak adlandırılan ikinci mekanizma ise saniyeler ve dakikaları düzenler, karar verme, ödül tahmini, sayısal tahmin gibi işlevlerde aktif rol alır. Temel düzenleyici beyin ağı ise kortikostriatal devrelerden oluşur, prefrontal korteks, tamamlayıcı motor alan, posterior parietal korteks ve striatum bu devrede görev alan temel anatomik bölümlerdir. Milisaniyeler düzeyinde görev alan temel alan serebellum olarak öne çıkar; konuşma, motor koordinasyon ve ritim tutmada rol alır (90).

Zamanın algılanmasında yıllar içerisinde farklı nörotransmiterlerin de kontrolünde olduğu kanıtlanmıştır. En çok öne çıkan nörotransmiterlerden ilki dopamindir. Dopaminin D2 reseptörünü bloke eden ajanlar içsel saati yavaşlatır ve bu etkinin derecesi D2 affinitesi ile de doğru orantılıdır (94,95). Tam tersi olarak D2 reseptörüne agonist etki eden ilaçlar da içsel saati hızlandırarak etki gösterir (95). Dopaminin bir diğer önemli görevi de ödül-zaman entegrasyonunda görev almaktır, motivasyon ve ödül tabanlı öğrenme üzerinde de düzenleyici rolü bulunduğu için zaman algısı üzerinde etkisinin gayet güçlü olduğu düşünülmektedir. Bir diğer önemli sistem ise kolinerjik sistemdir; asetilkolin referans hafıza devreleri için görevli olup zaman algısının varyansında bozulmalara yol açmaktadır (90,96). Uzun yıllar geride kalsa da son yıllarda yapılan araştırmalarda serotoninin (5-HT) de duygudurum, dürtüsellik ve kaygı gibi alanlardaki işlevlerinden dolayı zaman algısı üzerine etkisi kanıtlanmıştır. Akhmirov ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı incelemede artmış serotonerjik aktivasyonun iç zaman hızını artırdığı, inhibisyonun ise iç zaman hızını azalttığını bildirmişlerdir (97). Son olarak gama amino-bütirik asit (GABA) ve glutamat da serebellum üzerindeki etkileri nedeniyle milisaniye düzeyinde kodlamada görev almaktadırlar. Diğer nörotransmiterler kadar fazla bulgu olmasa da farklı çalışmalarda GABA ve glutamatın nöral devrelerin iç dinamiklerini kullanmasına izin verdiği gösterilmiştir (98,99).

2.2.2. Zaman Algısı Modellemeleri

Zaman algısının diğer duyular gibi açık bir duyu organı olmaması bu bilişsel aktiviteyi somutlaştırmayı zorlaşmıştır. Zaman içerisinde farklı modeller önerilerek, zaman algısı için farklı nörobiyolojik yolakların ve farklı deneysel çalışmaların önünü açmıştır.

Zaman algısı ile ilgili kuramsal tarihi kabaca üç farklı döneme ayırabiliriz. Bunlardan ilki iç saatler ve pacemaker-akümülatör modelleridir. 1963 yılında Treisman tarafından ortaya atılan İç Saat Modeline (Internal Clock Model) göre düzenli aralıklarla atım üreten bir pacemaker (atım sayacı) bulunur ve bu atımları toplayan bir akümülatör (toplayıcı) atımları biriktirmekle görevlidir. Zamanın algılanması da bu düzenli biriktirilen atımlarla sağlanmış olur. Yani temelde Treisman bir saatin çalışma mekanizmasına benzer bir devrenin insanın zihninde de görev yaptığını savunur (11).

1977'den sonra ise Gibbon bu klasik modeli temel alarak geliştirmeye ve farklı yolakların da model içerisinde ifade edilebilmesini sağlamaya çalışmıştır. Sayıl Bekleyiş Kuramı (Scalar Expectancy Theory) adını verdiği modelinde pacemaker ve akümülatörün yanında referans bellek, çalışma belleği ve karşılaştırıcı yapılarını önerir. Bu yapılar akümülatörde birikmiş atımları referans bellekle karşılaştırır ve karara bu şekilde bir uzlaşma ile ulaşılır. Gibbon devam eden çalışmalarında bu modelin içerisinde dikkat, ödül mekanizmaları ve bilişsel süreçlerin de etkilerini göstermiş ve modelde ifade edilebileceklerini belirtmiştir (100,101). Gibbon tarafından öne sürülen model sonraki yıllarda da en çok araştırılan ve en etkili modellerden biri olmuştur.

1997 yılında ise Zakay ve Block sayıl bekleyiş kuramını güncelleyerek Dikkatle İlişkili Modeli (Attentional Gate Model) sunmuşlardır. Burada dikkatin önemi artmış, görevlerin zorluk durumunun, dikkatin ne kadar süre aktif kaldığının, çevresel uyarıcıların önemi belirtilmiştir (102).

İkinci olarak ele alacağımız kuramsal süreçler ise görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile bu önerilen zihinsel modellerin beyinde hangi nöronlara karşılık geldiğinin araştırılmasıyla gelişmiştir. Farklı yazarlar nöral ossilatörlerin farklı

frekanslarda çalışmasıyla kodlanabileceğini öne sürdüler. Yani pacemaker tek bir saat değil, bir frekans demeti olarak görev yapmaktaydı, her geçen süre için bu frekans demetleri birbirinden tamamen farklı şekilde salınım göstermekteydi (103,104). Sonraki yıllarda Buonomano ve Karmarkar çalışmalarında zamanı özel bir iç saat yerine ağ dinamiklerinin içinde ifade edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarının deneysel ve kuramsal ciddi yankı bulması sonucu tekrarlayıcı ağların, yalnızca girdiler ve kendi dinamikleriyle süreyi kodlayabildiği gösterilmiştir (105).

2000'lerden sonra bazal ganglionların öneminin artması ile Matell ve Meck tarafından Striatal Atım Frekansı Modeli (Striatal Beat Frequency Model) ortaya atılmıştır. Kortikostriatal ağlarda üretilen osilasyonları striatumdaki nöronların okuduğunu, bu sayede klasik modelin davranışsal kanıtlarını korurken, bazal ganglionlara da kuramsal bir karşılık sunmaktadır. Yine devam eden yıllarda farklı araştırmacılar tarafından model elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), hayvan çalışmalarında doğrulanmaya çalışılmıştır (106,107).

Son olarak ele alınan kuramsal süreç ise bayesian ve kestirimci zamanlama modelleridir. Diğer modellere göre daha yakın tarihte öne sürülen bu modeller önceki deneyimlerin, şu anki kararı etkilediğini ve kararların ortalamaya doğru çekildiğini iddia eder (108). Daha anlaşılır bir tabirle bayesian modeller daha önceki deneyimlerinde daha kısa sürelerle karşılaşmış bir zihnin, sonrasında verilen daha uzun bir süreyi olduğundan kısa tahmin edeceğini söyler. Nöronal topluluklar bir gürültü içinde gerek dikkat süreçleri gerek çevresel ek uyaranlar gerekse de sinaptik gürültü ile karar verir ve bu gürültü kararın net bir şekilde verilmesini engeller, tahmini aralık içinde verilecek yanıtı da önceki deneyimler belirler (109).

Bu bayesian yaklaşım sonraki yıllarda kestirimci modellerin gelişimini sağlamıştır. Kestirimci modellere göre de zihin bu gürültü içerisinde şu ana dair tahminler yapar, geçmişe dair yaptığı tahminleri de yeni verilere göre yeniden düzenler (110). Bu çerçevede bayesian ve kestirimci modeller, klasik iç saat modellemelerinden farklı olarak zaman algısını sabit bir mekanizma çıktısı olarak değil, belirsizlik altında devamlı güncellenen bir süreç olarak değerlendirir. Böylece beyin, geçmiş deneyimlere dayalı beklentileri ile mevcut duyusal girdiler arasındaki farkı en aza indirmeye çalışarak bir tahmin yaparak ilerler. Bu modeller hem matematiksel

kuramsal zemini hem de nörobiyolojik çalışmalarla kanıtlanan bağlamları ile zamanın algılanmasıyla ilgili iyi bir çerçeve sunar (111,112).

Farklı araştırmacılar tarafından hangi model temel alınırsa, başka bir modelin eklendiği hesaplamalarla daha doğru sonuçlara yaklaşıldığını iddia etmişlerdir (113,114). İç-saat modelleri osilatör temelli yaklaşımlarla daha anlamlı sonuçlar verir, osilatör modeller bayesian hesaplamalarla daha iyi temellere oturur. Farklı modeller bir diğer modeli çürütmek yerine güçlendiriyor gibi görünmektedir. Güncel derlemeler, zaman algısına ilişkin bu farklı modellerin birbiri ile rekabet eden teoriler olarak değil, davranışsal, matematiksel, biyolojik olarak farklı düzlemlerde birbirini tamamlayan perspektifler olarak değerlendirmektedir (115).

2.2.3. Zaman Algısı Görevleri

Zaman algısını değerlendirebilmek için yıllar içerisinde sinirbilim ve psikiyatri alanında çeşitli davranışsal görevler geliştirilmiştir. Bu davranışsal görevlerin temelde 2 paradigma içinde değerlendirildiği görülmektedir. İleriye dönük ve geriye dönük zamanlama görevlerinden oluşan bu iki temel alan temelde iki farklı biyolojik süreçleri değerlendirir (116). Geriye dönük zamanlama görevleri daha çok referans bellek ve hafıza alanlarıyla ilişkiliyken, ileriye dönük zamanlama görevleri dikkat, motivasyon, ödül, odaklanma gibi farklı parametrelerin daha aktif olduğu bir ilişki içindedir (117).

Zaman algısı görevleri genellikle saniyelerle dakikalar arasındaki zaman süreçlerini incelemeye yönelik oluşturulmuştur ve ileriye dönük görevler temelde 4 farklı şekilde sınıflandırılırlar. İlk olarak, zaman aralığı tahmini (time estimation) görevinde katılımcı belirli bir süreyi pasif şekilde izler ve sürenin tamamlanması sonucu geçen zamanı tahmin etmesi istenir. Bu görev motor komponentin düşük olması nedeniyle, motor kayıp ya da koordinasyon güçlüğü yaşayan klinik gruplarda kullanılabilmesine olanak sağlar (118).

İkinci olarak zaman üretimi (time production) görevlerinde ise katılımcıdan kendilerine verilen belli bir süreyi başlatıp sonlandırmaları beklenir. Bu görevde içsel saatin süre üretimi ve motor zamanlama bileşenleri etkin rol alır. Bazal ganglionlardaki patolojilerde zaman üretimi görevlerinde belirgin bozulma saptanır (90).

Üçüncü görev ise zaman yeniden üretimi (time reproduction) olarak tanımlanmaktadır. Bu görevde katılımcıya belli bir zaman boyunca pasif konumda bir süreyi izlemesi, sonrasında takip ettiği sürenin aynısını başlatıp sonlandırması söylenir. Bu görevin tamamlanması için hem zamansal kodlama hem de motor komponentin aktif varlığı gerektiği için prefrontal korteks, yardımcı motor alan ve striatumun aktif olduğu gösterilmiştir (119). Zaman yeniden üretiminin bir diğer önemi de içsel saatten zaman üretimi ya da zaman tahmini görevlerinde olduğu gibi etkilenmemesidir.

Dördüncü görev ise zamansal karşılaştırma (time discrimination) ve zaman ayrıştırması (temporal bisection) görevleridir. Bu görevlerde katılımcılar kısa ve uzun olarak kodlanan iki temel süreyi öğrendikten sonra yeni gelen uyaranın süresinin hangi tarafa daha yakın olduğunu değerlendirir (120). Zaman ayrıştırma görevleri zaman algısının ölçeklenebilirliği ve karar mekanizmalarını da değerlendirmesi açısından değerlidir.

Temelde bu dört alanda ifade edilebilen ve sıkça kullanılan görevlerin dışında farklı çok sayıda deney de literatürde denenmiştir, bekleme toleransı, ödül mekanizmalarını dahil eden görevler, ritim testleri gibi birçok farklı metot literatürde denenmiş ve yorumlanmıştır. Günümüzde halen bilişsel sinirbilim alanının ilgi çeken konularından biri olan zaman algısında, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisinin aydınlatılabilmesi için çok sayıda çalışma yürütülmektedir.

2.2.4. Zaman Algısı ve Uyku Bozuklukları

Zaman algısı ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar zaman algısı görevlerinde değişiklikler saptamıştır. Uyku yoksunluğu çalışmalarında, 24 saat uykusuzluk sonucunda katılımcıların daha kısa süreler ürettiği, daha uzun süreler tahmin ettiği gösterilmiştir (121). Bir spektroskopi çalışmasında da yine 24 saat uykusuzluğun daha kısa süre üretimiyle ilişkili olduğu ve prefrontal korteks kanlanmasıyla ilişkisi gösterilmiştir (122).

Bunun dışında insomnia tanılı hastalarda yapılan çalışmalar başka bir fenomeni ortaya çıkarmıştır. İnsomnia hastaları uykuya dalış sürelerini olduğundan uzun, uykuda geçirdikleri süreyi ise olduğunda kısa geçirdiklerini tahmin etmektedirler.

Uyku süresinin yanlış algılanması olarak bilinen bu durum bazı araştırmacılar tarafından zaman algısının bozulmasıyla ilişkilendirilmiş, bazı araştırmacılar tarafından ise farklı fenomenler olarak ele alınmış ve anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (20,123).

Tucci tarafından ele alınan bir derlemede uyku, sirkadiyen ritim ve zaman algısı tartışılmış ve uyku süreçleri ve zaman algısıyla ilgili genetik bilgimizin sirkadiyen ritim kadar net olmadığı bildirilmiştir. Yine uyku süreçlerinin ve zaman algısının hem ortak nöranal aktivite hem de ortak ağ sistemlerini paylaşıyor olduğuna işaret edilmiştir. Davranışsal ve öznel süre deneyimi üzerinde anlamlı değişiklikler yarattığı savunulmuştur (124). İnsomnia üzerinde yapılan dikkat, kognitif işlevler ve hafıza üzerine yapılan farklı çalışmalarda ciddi etkilenmelerin olduğunun kanıtlanması da zaman algısı üzerinde de net bir etki yaratacağını düşündürmektedir (125,126).

2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM (TMU) VE THETA BURST STİMÜLASYON (TBS)

2.3.1. TMU ve TBS Tanım ve Tarihçesi

TMU kafa derisi üzerine yerleştirilen bir bobin aracılığıyla kısa, hızlı manyetik alan darbeleri üreterek kortikal nöronlarda elektriksel potansiyeli indükleyebilen bir girişimsel olmayan nöromodülasyon tekniğidir. Bu yöntem ilk kez 1985 yılında Barker ve arkadaşları tarafından nörodiyagnostik olarak tanı amaçlı kullanılmıştır (127). Takip eden yıllarda psikiyatri, nöroloji, fizyoloji gibi çok farklı alanlarda kullanım alanı bulmuştur.

TMU tedavisi temelde Faraday yasasına dayanmaktadır, elektrik enerjisi belirli koşullarda manyetik alanlara ya da tam tersi şekilde manyetik alanlar elektrik enerjisine dönüşebilmektedir. Faraday yasasından sonra farklı araştırmacılar tarafından bu etkinin insanlar üzerinde farklı amaçlarla kullanılabileceği düşünülmüştür. 20. yüzyılın başlarından itibaren baş üzerinde oluşturulan manyetik alanın farklı semptomlar oluşturabileceği, bazı klinik fenomenler ortaya getirebileceği ve hatta bazı psikiyatrik tabloları tedavi edebileceği iddia edilmiştir (128). Ancak bu girişimlerin hiçbiri günümüzdeki modern uygulamaların gücüne ulaşamasa da oluşturdukları temel açısından önem arz etmektedir.

20. yüzyılın başından 1985'e kadar geçen süre içinde pek çok doku uyarım çalışması, hayvan uyarım çalışmaları denense de Barker ve arkadaşlarının başarısına kadar ciddi bir ilerleme sağlanamamıştır. Motor korteksteki nöronların kısa atımlarla uyarılabilmesinden sonra hızla ilerleyen çalışmalar, girişimin noninvaziv oluşu ve sağlayabileceği potansiyel avantajlar nedeniyle daha da kritik bir yere evrilmiştir. İlk kez 1995 yılında depresyon için başlayan araştırmalar 2008 yılında FDA tarafından onay almasıyla birlikte daha da yaygınlaşmıştır (129).

TBS ise TMU'ın bir alt türü olarak 2005 yılında Huang ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, beyindeki fizyolojik theta ritmine benzeyen kısa ve yüksek frekanslı patlayıcı dizilerden oluşur (130). Klasik rTMU protokollerine kıyasla çok daha kısa sürede (örneğin 3-4 dakika) güçlü nöroplastik yanıtlar oluşturabilmesi, TBS'nin hem deneysel hem klinik kullanımını hızla artırmıştır. İlerleyen kanıtlarla birlikte 2019 yılında FDA tarafından erişkin tedaviye dirençli depresyonunda onaylı tedavi seçeneklerinden biri olmuştur (7).

2.3.2. TMU Cihazının Çalışma Prensibi

2.3.2.1. TMU Cihazının Fiziksel ve Nörofizyolojik Temelleri

TMU, Faraday indüksiyonu prensibine dayanan bir yöntem olup, stimülatör bobininden geçirilen yüksek akımın milisaniye ölçeğinde hızlı bir manyetik alan değişimi yaratması ve bu alanın kafa derisi ile kranial kemikten dirençle karşılaşmadan geçerek kortikal dokuda elektrik akımı indüklemesi ile çalışır. Manyetik alanın oluşturduğu bu indüklenmiş akım, özellikle piramidal nöronların apikal dendritleri boyunca membran potansiyelini değiştirerek aksiyon potansiyeli oluşumunu ya da sinaptik etkinliği modüle eder (131). Uyarımın frekansına, desenine ve yoğunluğuna bağlı olarak kortikal uyarılabilirlikte geçici artış veya azalma biçiminde etkileri ortaya çıkar. Bu nörodinamik temeller üzerine geliştirilen TBS, 50 Hz'lik kısa burst'lerin fizyolojik theta ritmi olan 5 Hz frekansında uygulanmasıyla daha yoğun fakat kısa süreli bir yanıt üretir; intermittan TBS (iTBS) protokolleri kortikal eksitabiliteyi artırırken, kesintisiz TBS (cTBS) protokolleri inhibitör etkiye sahiptir (130). TMU'nin bu biyofiziksel mekanizmaları hem motor hem de prefrontal devrelerde sinaptik plastisiteyi modüle edebilme kapasitesine sahiptir.

2.3.2.2. TMU Cihazında Kullanılan Bobinler

TMU cihazında kullanılan bobinler, üretilen manyetik alanın yoğunluğu, odaklanma derecesi ve kortikal etki göstereceği alanı belirleyen temel bileşenlerdir. En yaygın kullanılan bobin tipi sekiz şekilli (figure-eight) bobinlerdir, iki komşu halkanın birleşiminden oluşurlar ve birleşme noktasında daha yoğun bir manyetik alan oluşumuna ve daha odaklı bir akım indüklemeye yarar. Buna karşın dairesel (circular) bobinler daha geniş bir uyarım alanı sağlar ve erken dönem TMU araştırmalarında sık rastlanır. H-coil ve benzeri yeni nesil bobinler ise daha derin beyin bölgelerine ulaşım sağlamak için oluşturulmuştur. Bobin geometrisi yalnızca uyarımın odaklanmasını değil, aynı zamanda akımın yönünü, indüklenen elektrik alanının dağılımını ve uygulanan protokollerin kortikal etkilerinin şiddetini de belirlemektedir. Bu nedenle bobin tipi, TMU uygulamalarında hem araştırma tasarımını hem de klinik yanıtın güvenilirliğini doğrudan etkileyen kritik bir parametre olarak kabul edilmektedir (132).

2.3.2.3. TMU Cihazında Kullanılan Atım (Pulse) Tipleri

TMU cihazları, kortikal dokuda indüklenen elektrik alanın zamansal özelliklerini belirleyen çeşitli atım (pulse) tipleri kullanır ve bu atım biçimleri uyarımın nörofizyolojik etkileri üzerinde doğrudan belirleyici rol oynar. Standart TMU sistemlerinde en sık kullanılan tek fazlı (monofazik) atımlar, kısa sürede hızlı yükselen ve tek yönlü bir akım indükleyerek özellikle motor eşik ölçümleri ve kortikospinal iletimin değerlendirilmesinde yüksek temporal hassasiyet sağlar. Buna karşılık çift fazlı (bifazik) atımlar, pozitif ve negatif yönlü iki ardışık faz içerdiğinden enerji açısından daha verimlidir ve tekrarlayıcı TMU protokollerinde yaygın olarak tercih edilmektedir; biphasic uyarımın özellikle inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dinamik dengeyi modüle etmede daha güçlü bir etki profili sunduğu gösterilmiştir (133). Daha özel protokollerde kullanılan kıvrımlı/kare dalga (polifazik) atımlar ise, indüklenen elektrik alanının daha karmaşık bir zamansal yapıya sahip olması nedeniyle hem kortikal nöronların eşik özelliklerini hem de sinaptik entegrasyon süreçlerini farklı biçimlerde etkileyebilmektedir. TBS gibi yüksek frekanslı protokollerde ise 50 Hz'lik kısa burst'ler, genellikle bifazik yapıda üretilen atımların 5 Hz'lik theta ritminde dizilimiyle oluşturulur ve bu zamansal desenin plastisiteyi

güçlü bir şekilde tetiklediği gösterilmiştir. Dolayısıyla TMU'de kullanılan pulse tipleri yalnızca teknik parametreler olmayıp, uygulanan nöromodülasyon protokolünün fizyolojik etkisini, hedeflenen kortikal bölgenin aktivasyon profilini ve klinik etkinliği belirleyen temel bir bileşen olarak değerlendirilmektedir.

2.3.2.4. TMU Uygulama Modları: Tek Atımlı, Çift Atımlı ve Tekrarlayıcı Protokoller

TMU, kullanılan uyarım desenine göre üç temel mod altında incelenir: tek atımlı, çift atımlı ve rTMU protokolleri. Tek atımlı uyarım, motor eşiklerin belirlenmesi ve kortikospinal iletimin değerlendirilmesi gibi nörofizyolojik ölçümlerde kullanılırken, çift atımlı protokoller inhibisyon ve eksitasyonu düzenleyen intrakortikal devrelerin zamanlamasını araştırmak için geliştirilmiştir. rTMU ise belirli frekanslarda ardışık uyarımlar uygulayarak kortikal eksitabilitede değişiklikler oluşturur ve bu nedenle nöropsikiyatrik tedavilerde geniş bir kullanım alanı bulmuştur (134). rTMS'in modern bir alt türü olan TBS, 50 Hz'lik burst'lerin 5 Hz theta ritminde uygulanmasıyla çok daha kısa sürede güçlü plastisite etkileri üreten bir protokol olup, intermittan (iTBS) ve kesintisiz (continuous, cTBS) alt formlarıyla klinik uygulamalarda önemli bir yer edinmiştir.

2.3.2.5. TMU Protokollerinin Frekansa Bağlı Etkileri

TMU protokollerinin kortikal uyarılabilirlik üzerindeki etkileri büyük ölçüde uygulanan frekansa bağlıdır ve bu nedenle frekans, TMU'nun nörofizyolojik sonuçlarını belirleyen temel parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Düşük frekanslı rTMU (genellikle ≤1 Hz) kortikal aktiviteyi azaltıcı, uzun süreli deprese edici (Long Term Depression, LTD) benzeri inhibitör etkiler üretirken; yüksek frekanslı protokoller (≥5 Hz) kortikal eksitabiliteyi artıran uzun süreli potansiyasyon (Long Term Potentiation, LTP) benzeri yanıtlarla ilişkilidir (135). Frekansa bağlı bu çift yönlü etki hem motor korteks hem de prefrontal devrelerde tekrarlanmış şekilde gösterilmiş ve TMU'nun klinik kullanımının temel biyolojik dayanağını oluşturmuştur. Bu çerçevede geliştirilen modern bir protokol olan Theta Burst Stimülasyonu (TBS), fizyolojik 5 Hz theta ritmine gömülü 50 Hz'lik kısa burst dizilerinden oluşur ve klasik rTMU'ya kıyasla çok daha kısa sürede güçlü plastisite etkileri oluşturur: intermittan TBS (iTBS) eksitatör, kesintisiz TBS (cTBS) ise

inhibitör etki profili göstermektedir. Dolayısıyla TMU protokollerinin frekans parametresi, kortikal devrelerin hedeflenen yönde modülasyonunda belirleyici bir biyofiziksel araç olarak değerlendirilmektedir.

2.3.2.6. TMU Protokolleri İçin Motor Eşik Belirleme

TMU tedavisinin güvenli aynı zamanda da etkili bir şekilde uygulanabilmesi için bireysel motor eşiğin (resting motor threshold, rMT) doğru şekilde tespit edilmesi gereklidir. Motor eşik, temelde motor korteks uyarımıyla hedef kasta ölçülen en düşük amplitüdlü motor uyarılmış potansiyelin ortaya çıktığı manyetik alan yoğunluğu olarak tanımlanır. Motor eşik, kortikospinal yolun uyarılabilirliğinin kişiye özgü bir biyobelirteci olarak düşünülebilir (136). Bu eşik belirlenerek her bireye özgü TMU şiddetini belirlemek hem aşırı uyarım risklerini azaltır hem de klinik etkinliği artırır.

Motor eşik Elektromiyografik (EMG) yöntemlerle belirlenebildiği gibi görsel olarak da belirlenebilir. Bu yöntemde katılımcının baskın eli tespit edilir ve karşı motor kortekste M1 alanına, manuel tekli atımlar uygulanır. Uygulanan atımlar sırasında baş parmağın hareketi gözlenir ve manyetik uyarımın şiddeti kas hareketi gözle görülemeyecek kadar azalana kadar takip edilir. Ulaşılan en düşük şiddet kişinin motor eşiği olarak kabul edilir, birçok çalışmada kişinin motor eşiğinin %90-120 değerleri arasında TMU uygulamaları yapılır.

Son yıllarda motor eşiğin tespit edilebilmesi için otomatik algoritmalar, elektrofizyolojik sistemler ve nöronavigasyon sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Motor eşik temelli kişiselleştirme yaklaşımları, TMU protokolleri için standardizasyon sağlarken aynı zamanda her bireyin kortikal uyarılabilirlik profiline göre optimize edilmiş bir nöromodülasyon protokolü oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır.

2.3.2.7. TMU Cihazında Hedeflenen Anatomik Bölgeler

TMU cihazlarında klinik bir etki görebilmek için hedeflenen anatomik bölgeler birbirinden farklıdır. Örneğin depresyon tedavisinde en güçlü kanıtları olan sol dorsolateral prefrontal korteks bölgesini eksite etmek için yüksek frekanslı atımlar hedeflenirken, motor eşik belirlemek için primer motor korteks hedeflenir. Yine depresyonda farklı çalışmalarda sağ dorsolateral prefrontal korteks bölgesine inhibitör özellikli düşük frekanslı atımların uygulandığı protokoller de mevcuttur. Hedef

anatomik bölge belirlenirken nöronavigasyon sistemleri, manuel yöntemler ya da klasik anatomik ölçüm metodları kullanılmakta olup, doğru hedefleme yapmak tedavinin etkinliği açısından da kritik bir öneme sahiptir (137). Sonuç olarak, TMU ile elde edilen nörofizyolojik yanıtlar yalnızca uygulanan frekansın bir fonksiyonu değildir; uyarımın dalga formu, atım genişliği, elektrik alanının yönelimi, faz yapısı ve enerji dağılımı gibi bir dizi fiziksel parametre, kortikal aktivasyonun niteliğini birlikte belirleyen kritik değişkenlerdir. Bu çok boyutlu bakış, gelişmiş bobin tasarımları ve kişiye özgü elektrik alan modellemeleriyle birleştiğinde, hem daha hassas hedeflemeye olanak sağlamakta hem de bireyselleştirilmiş nöromodülasyon protokollerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

2.3.3. TMU Tedavisinin MDB İçin Etki Mekanizması

TMU tedavisinin MDB üzerindeki etkinliği bugüne kadar yapılmış çalışmalarla tek bir düzeyde değişimle açıklamanın ötesinde, ağ düzeyinde değişimler, sinaptik plastisite değişimleri, nörotransmitter değişimi ve nöroendokrin yanıtların değişimi gibi çok katmanlı bir değişimin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir.

2.3.3.1. MDB İçin Ağ Düzeyinde Etkiler

MDB'de sol DLPFK hipoaktivitesi, buna karşılık subgenual anterior singulat kortekste görülen hiperaktivite ve bu iki bölgenin arasındaki negatif fonksiyel bağlar uzun yıllardır depresyon tedavisinde kanıtlanmıştır (138). Sol DLPFK'ya uygulanan TMU tedavisi ilgili bölgede kan akımı ve aktivite değişikliğini artırmakla kalmayıp, limbik yapılar ve anterior singulat kortekste hiperaktiviteyi de dolaylı olarak azaltır. Yani prefrontal yapıların limbik yapılara göre ağırlığını artırarak etki gösterir (139). Fonksiyonel bağlantıların değerlendirildiği sistematik inceleme çalışmaları da DLPFK-anterior singulat korteks, DLPFK-amigdala ve varsayılan mod ağındaki bağlantısallıkta görülen değişiklikleri göstermiş; klinik yanıtla korele bir iyileşmeyi de tanımlamışlardır (140).

2.3.3.2. MDB İçin Sinaptik Plastisite Düzeyinde Etkiler

Hem TMU hem TBS için en güçlü ortak mekanizmalardan biri aktiviteye bağlı sinaptik plastisite artışıdır. Son yıllarda çalışmalar MDB kliniğinde sıklıkla azalmış olduğu kanıtlanan BDNF, VEGF, c-Fos gibi plastisite ilişkili faktörler ve genlerin

TMU tedavisi sonrasında yeniden düzenlendiğini ve BDNF düzeyini artırdığını göstermektedir (141). Yine 2025 yılında yapılan bir çalışmada sinaptik plastisite üzerinde etkileri olan SCN1A, SNAP25, PVALB gibi genlerin arttığını ve klinik yanıtla ilişkili olduğunu göstermiştir (142). Bu bulgular birlikte, TMU'nun MDB tedavisindeki etkisinin en azından bir kısmının kortikal ve subkortikal ağlarda sinaptik güçlenme/zayıflama dengesini yeniden ayarlaması üzerinden ortaya çıktığını desteklemektedir.

2.3.3.3. MDB İçin Nörotransmitter ve Nöroendekrin Düzeyinde Etkiler

MDB'de klinik yanıtla birlikte nörotransmitter ve endokrin yanıtta değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. TMU sonrasında da serotonerjik, dopaminerjik, glutamaterjik sistemler üzerinde hem hayvan hem insan deneylerinde değişiklikler görüldüğü gösterilmiştir. Sistematik derlemelerde TMU tedavisi sonrası dopaminerjik aktivite artışı, serotonerjik değişiklikler ve GABA/glutamat dengesinde bölge bazlı değişimler oluştuğunu göstermektedir (139). Nöroendokrin düzeyde ise HPA aksının artışı ve kortizol yanıtıyla depresif semptomların korelasyonu bilinmektedir. TMU tedavisi sonrasında yapılan kortizol ölçümlerinin ve HPA aksının aktivitesinin normalleştiği gösterilmiştir (143). Tüm bu değişiklikler göz önüne alındığında güncel yaklaşım, TMU'yu MDB'de bilişsel kontrol ağını güçlendiren, limbik yapıları yeniden dengeleyen, sinaptik plastisiteyi artıran ve bu süreçleri nörotransmitter ile nöroendokrin sistemler üzerinden destekleyen çok düzeyli bir nöromodülasyon aracı olarak ele almaktır.

2.3.4. TMU Tedavisinin Uyku Bozuklukları Üzerine Etkisi

TMU tedavisi başta depresyon için geliştirilmiş bir tedavi olsa da son yıllarda primer uyku bozuklukları ve depresyona eşlik eden uyku yakınmalarının düzenlenmesi açısından da giderek daha fazla araştırılmaktadır. Uyku kalitesinin depresyon şiddeti, tedavi yanıtı ve yineleme riski ile ilişkisi bilinmektedir. Sonuç olarak da TMU'nun uyku üzerindeki etkileri hem semptomatik iyileşme hem de altta yatan ağ ve nöroplastisite değişiklikleri için ayrı bir inceleme alanı haline gelmiştir.

MDB için uygulanmış TMU protokollerinin uyku ve uyku kalitesi üzerine etkilere dair sonuçlar öncelikle depresyon çalışmaları içindeki ikincil sonuçlardan

gelmiştir. 2022 yılında yapılmış bir çalışmada rTMU tedavisinin uyku kalitesinde depresyon şiddeti, yaş, cinsiyet, hipnotik kullanımından bağımsız şekilde iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir (144). Daha yakın tarihli retrospektif başka bir çalışma TMU tedavisinin uyku kalitesinde artış sağladığını, bu artışın da takiplerde yaşam kalitesiyle korele olduğunu bildirmiştir (145). 15 randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir meta analizde nöromodülasyon tedavilerinin uyku kalitesini ve uyku verimliliğini artırdığı gösterilmiştir (146). TBS için de raporlanan veriler TMU için kanıtlanmış verilerle paralel sonuçlara işaret etmektedir (147,148).

Primer insomnia için de TMU'yu doğrudan uyku bozukluğuna yönelik bir tedavi olarak değerlendiren çalışmalar giderek artmaktadır. Bilateral düşük frekanslı TMU tedavisinin primer insomnia hastalarında uyku kalitesini artırdığı, GABA ve BDNF seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (149). Yine başka bir çalışma sağ DLPFK üzerine cTBS uygulamasının primer insomnia için umut vaat edebilecek yeni bir protokol olduğu bildirilmiştir (150). Diğer uyku bozukluklarına etkisine dair bulgular ise çok daha kısıtlıdır. Örneğin huzursuz bacak sendromunda primer motor korteks ve yardımcı motor korteks üzerine yapılan TMU'nun olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir (151). Obstrüktif uyku apne sendromu ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında çalışmalar çok daha kısıtlı ve düşük örneklemlidir.

Özetle mevcut kanıtlar TMU'nun uyku bozuklukları üzerine etkisini üç farklı düzeyde açıklamaktadır. İlki MDB'ye eşlik eden uyku bozuklukları ve insomniada depresyona yönelik protokoller depresyonun iyileşmesinden bağımsız olarak uyku kalitesini artırıyor görünmektedir. İkinci olarak primer insomnia için yürütülen çalışmalar hem biyobelirteçler üzerinde hem de subjektif uyku kalitesi verileri üzerinde TMU tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Son olarak obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacak sendromu gibi farklı uyku bozukluklarında sonuçlar kısıtlı olsa da motor uyarılabilirlik ve nörokognitif belirtiler açısından olumlu sonuçlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

2.3.5. TMU Tedavisinin Zaman Algısı Üzerine Etkisi

TMU zaman algısının nöronal temellerini incelemek için güçlü araçlardan biri olarak göze çarpmaktadır. Zaman algısı için önem arz ettiği bilinen DLPFK, yardımcı

motor korteks, parietal korteks ve serebellum gibi geniş bir zaman ağının rolünün ortaya konmasında pek çok TMU çalışmasının önemi vardır. Örneğin sağ DLPFK ve yardımcı motor alan üzerine uygulanan TMU uygulamasının yeniden üretim görevlerinde süre sapmalarına yol açtığı, sağ DLPFK üzerine uygulanan bir TMU'nun ise sürelerin kısa algılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (15,152). Yine serebellum üzerine uygulanan uyarımın zamansal karşılaştırma görevlerinde özellikle milisaniye bandında bozulmaya yol açtığını gösteren kanıtlar vardır (153).

Ancak TMU tedavisinin depresyonda gösterdiği etkiler iyi bilinse de depresyonda görülen zaman algısı değişimlerine etkisi literatürde daha önce incelenmemiştir. Depresyonda dopamin eksikliğinin içsel saatin yavaşlamasına neden olduğu, TMU tedavisinin de striatum üzerinde dopamin salınımı artırdığı bilinmektedir (139). Bu mekanizma ile içsel saatin hızı normale dönebilir. Ayriyeten depresyonda görülen alfa asimetrisi, zaman entegrasyonunu da bozar. TMU bu alanda da nöral senkronizasyonu düzenleyerek zamanın algılanışını yeniden düzenleyebilir. Son olarak nöroanatomik açıdan değerlendirildiğinde, zamanın algılanması için en kritik öneme sahip olan bölgelerden biri olarak öne çıkan DLPFK, TMU tedavisi için de birçok protokolde ana hedef bölgedir (154).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, TMU'nun zaman algısına ilişkin nöral ağlar üzerinde ölçülebilir etkiler oluşturabildiği, ancak depresyonda gözlenen zaman algısı bozukluklarının TMU ile nasıl düzenlenebileceğine ilişkin ampirik kanıtların henüz oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle TMU, teorik olarak zaman algısının nörofizyolojik bileşenlerini modüle edebilecek güçlü bir araç olmakla birlikte, depresyon özelinde bu etkilerin sistematik olarak ortaya konması gelecekteki çalışmalar için önemli bir araştırma alanı olarak durmaktadır.

2.3.6. TMU Tedavisinin Diğer Kullanım Alanları

TMU tedavisinin en sık kullanım alanı MDB olsa da birçok farklı endikasyonla hem nöroloji hem psikiyatri kliniğinde farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Nöropatik ağrı, inme sonrası motor iyileşme alanlarında da güçlü kanıtlar mevcuttur. Fibromiyalji, parkinsona bağlı depresyon, posttravmatik stres bozukluğu, motor spastisite ve inme sonrası afazi için de literatürde kanıtlar bulunmaktadır (138). Derin

TMU denilen subkortikal yapıları da uyarabilen özel protokollerin sigara bırakma, OKB ve anksiyeteli depresyon tanılarında da FDA onayı bulunmaktadır.

2.3.7. TMU Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar ve Sık Görülen Yan Etkiler

TMU tedavisi uygun endikasyon ve uygun hasta seçimi yapıldığında güvenli bir nöromodülasyon yöntemi olarak gözükmektedir. Son düzenlenmiş olan kılavuzlarda TMU tedavisi öncesi kontrendikasyonlar açısından dikkatli bir incelemeyi ve yan etkilerin tedavi sürecinde izlenmesini önermektedir (155).

Güncel kılavuzlara göre TMU için temel ve mutlak kontrendikasyon manyetik alanla etkileşime girebilecek metalik ya da elektronik implantların baş bölgesine yakın bulunması olduğunu belirtmektedir. Özellikle kohlear implantlar, kafaiçi anevrizma klipleri ve stentleri, derin beyin stimülatör ve elektrotları, vagal sinir stimülatörleri, kalp pili ve implante defibrilatörler, ilaç pompaları ve ferromanyetik yabancı cisimler durumunda TMU cihazının bozulması veya doku ısınması riski nedeniyle genel olarak kontrendikedir (155). Baş boyun bölgesinden uzakta bulunan implantlar ve diş implantları genellikle güvenli kabul edilir ancak yine de bireysel değerlendirme önem arz etmektedir.

Göreli kontrendikasyonlar arasında ise epilepsi ve provakasyona yatkın nöbet öyküsü, yakın dönemde geçirilmiş kafa travması veya kafaiçi kanama, yapısal beyin lezyonları, aktif alkol/maddde intoksikasyonları ve nöbet eşiğini düşüren ilaçlar yer almaktadır. Gebelik için kontrendikasyon bulunmasa da özel dikkat gerektiren durum olarak tanımlanmaktadır, teratojenik ve fetotoksik bir etki tanımlanmasa da uzun dönem etkiler için veriler halen sınırlıdır. Şiddetli kontrolsüz kardiyak hastalık, yüksek dereceli hipertansiyon, intrakraniyal basınç artışı ve ileri derecede ajitasyon gibi durumlarda önce klinik tablo stabilize edilmeli TMU tedavisi sonrasında düşünülmelidir.

Sık görülen yan etkiler arasında geniş örneklemli derlemelerde baş ağrısı, uyarım bölgesinde ağrı, rahatsızlık hissi, yüz ve çiğneme kaslarında istemsiz kasılma, hafif baş dönmesi ve yorgunluk bildirilmiştir (156). Bu yan etkiler de genellikle seansla sınırlı ve hafif-orta şiddettedir. Basit analjezikler ve uyarım şiddetinin düşürülmesi ile kontrol altına alınabilirler. TMU sırasında üretilen kısa, yüksek sesli

klik sesi kulak çınlaması ve geçici işitme eşiği değişikliklerine de yol açabilir. Ciltte hafif kızarıklık, yanma hissi nadiren de bobin ısısına bağlı termal irritasyon ortaya çıkabilir ancak doku hasarı son derece nadirdir (155).

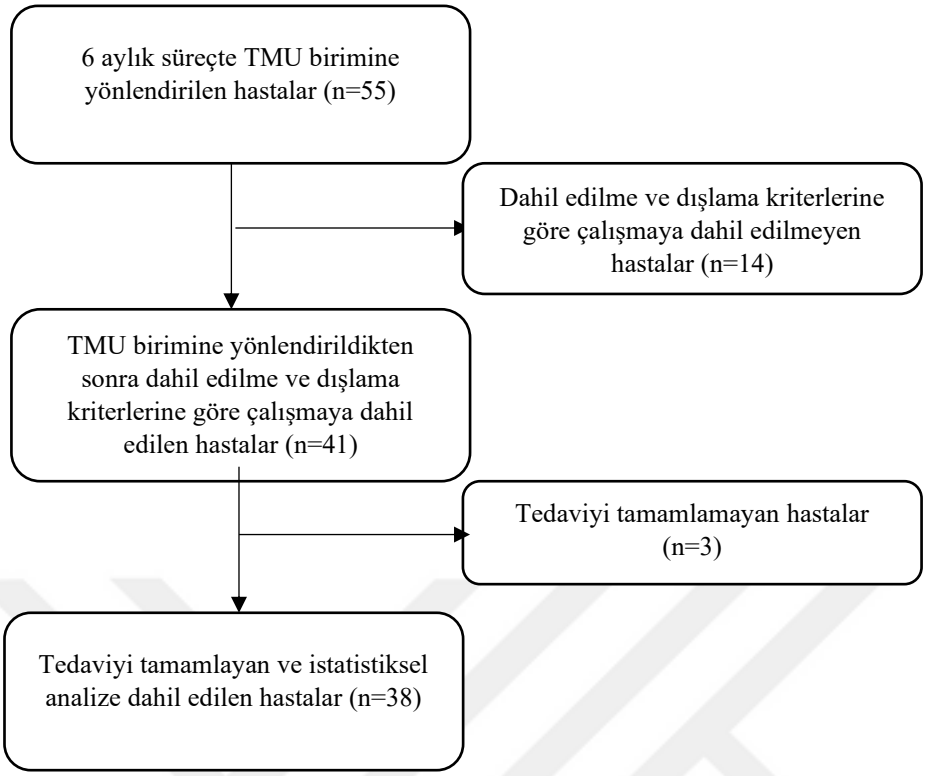
TMU tedavisi ile en ciddi yan etki istemsiz epileptik nöbet indüksiyonudur. Raporlamalar uygun hasta ve uygun protokoller ile 100.000 seans başına 5-10 olay düzeyinde gerçekleştiğini bildirirler (157). Raporlanan nöbetlerin büyük kısmı ilk seanslarda ve hali hazırda risk faktörleri olan hastalarda (alkol yoksunluğu, epilepsi öyküsü, nöbet eşiğini düşüren ilaçlar, uyku yoksunluğu) ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle TMU öncesi detaylı nörolojik ve farmakolojik değerlendirme, nöbet eşiğini düşürme ihtimali olan durumların tespiti önem arz etmektedir.

Senkop da özellikle ilk seanslarda görülebilen bir yan etkidir. Kılavuzlar ortamın sıcaklığının ayarlanmasını, hastanın kaygı seviyesini azaltmak için detaylı bilgilendirilmesini ve iyi destekli yatar pozisyonda ilk seansın uygulanmasını önerir. Psikiyatrik açıdan bir diğer önem arz eden durum da bipolar bozukluk tanılı hastalarda mani/hipomani tetiklenebilmesidir (158).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÖRNEKLEM VE YÖNTEM

Çalışmamız tek kollu, gözlemsel bir çalışmadır. Etik kurul onayı 4 numaralı karar sayısı ile 09.01.2025 tarihinde alınmıştır. Etik kurul onayının alınmasından sonra 01.04.2025-30.09.2025 tarihleri arasında kalan 6 aylık sürede örneklemin toplanması planlanmıştır. Örneklem S.B.Ü. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri poliklinik birimlerinden Majör Depresif Bozukluk tanısı ile yeterli süre (6-8 hafta) ve yeterli doz kullanımına rağmen tedavi yanıtı alınamayan ve TMU tedavisi için kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalar dahil edilerek seçilmiştir. Belirlenen zaman aralığında toplamda 55 hastaya aiTBS tedavisi uygulanmıştır. 14 hasta dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılamamıştır, 8 hasta 65 yaşından büyük olduğu için, 2 hasta bipolar depresyon, 1 hasta travma sonrası stres bozukluğu, 1 hasta obsesif kompülsif bozukluk tanısı olduğu için dahil edilmemiştir. 1 hasta görme kusuru nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 1 hasta da çalışmaya katılmak istememiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerinin değerlendirilmesi sonrası çalışmaya sözlü ve yazılı onamları alınan 41 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların TMU önerisi, mevcut farmakolojik tedavileri takip eden hekimin uygun gördüğü şekilde kullanılmaya devam etmiş, çalışma sürecinde dahil edilen hastaların tedavi protokollerinde değişiklik yapılmamıştır.



Şekil 1. Katılımcıların dahil edilme süreci

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına 5 gün boyunca aralarında 50 dakika süre olacak şekilde günde 2 seans, toplamda 10 seans intermittant TBS (iTBS) seansları uygulanacaktır. Her bir seans, sol DLPFK'e 50 Hz frekansta üç uyarandan oluşan burstlerin, 5 Hz (theta ritmi) frekansında tekrarlanmasıyla oluşturulmuştur. Uygulama, 2 saniye süren stimülasyon dönemlerini takiben 8 saniyelik aralar verilerek toplam 20 döngü şeklinde gerçekleştirilmiştir. Toplamda her seans için 1800 atım, tedavinin tamamında ise 18000 atım olacak şekilde uyarım gerçekleştirilmiştir. Tedavi bölgesinin belirlenmesinde 5 cm kuralından daha uyumlu sonuçlar verdiği bilinen Beam F3 pozisyonu kullanılacaktır (159). Beam F3 metodu EEG yerleşiminde kullanılan 10-20 sistemine dayalı matematiksel bir hesaplama ile elde edilen bir metoddur; nasion-inion, sağ ve sol preauriküler bölgeler arası mesafeler ve baş çevresi ölçülerek bireye özgü F3 koordinatları hesaplanır ve uyarım bu nokta üzerinden yapılır. Tüm katılımcılara ilk iTBS seansı öncesinde (1.gün) Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Zaman algısı görevleri uygulanmış ve son seansın uygulanmasını takiben

72 saat sonra Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu dışındaki tüm veriler tekrar toplanmıştır. Son seansın hemen ardından yapılan değerlendirmeler, seansa bağlı akut etkiler (örn. yorgunluk, baş ağrısı, uyarılma düzeyi değişiklikleri) nedeniyle semptom şiddetini olduğundan farklı yansıtabilmektedir, çalışmalar genellikle son seansı takip eden 24-72 saat içinde tedavi yanıtıyla ilgili verileri toplamayı, özellikle nörobiyolojik ve kognitif ölçümlerde ise 72 saat sonrasını tercih etmenin daha uygun olduğunu göstermektedir (160).



Şekil 2. Magstim Rapid 2 TMU Cihazı

Çalışmamızda Magstim Rapid 2 marka bir TMU cihazı kullanılmıştır ve ‘figure 8 coil’ tipinde bir bobinle uygulamalar yapılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız TMU cihazı Şekil 1’de gösterilmiştir.

3.2. DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak
- DSM-5 kriterlerine göre Majör Depresif Bozukluk tanısıyla TMU birimine yönlendirilmiş olmak
- Mental kısıtlılığa sahip olmamak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve onam formunu imzalamış olmak

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Ölçütleri

- Majör Depresif Bozukluk tanısı dışında ek psikiyatrik tanı sahibi olmak
- Bilgisayarda uygulanacak testlerin uygulanmasına engel görme, işitme engeline sahip olmak
- Devam eden nörolojik bir hastalık tanısı almış olmak
- Bilinen nörogelişimsel bir hastalık tanısı almış olmak ve mevcut devam eden stimülan tedavi altında olmak
- Son 4 hafta içerisinde kullanmış olduğu oral antidepresan tedavide değişiklik geçirmiş olmak

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri görsel (histogram, Q–Q grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro–Wilk testi) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik, sağlamayan değişkenler için parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak raporlanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası klinik ölçek puanları ile zaman algısı görevlerine ait performans ölçütleri arasındaki değişimler, veri dağılımına bağlı olarak eşleştirilmiş örneklemler t-testi

veya Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. Klinik değişim ile zaman algısı ölçütleri arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Zaman algısı görevlerinden elde edilen performans ölçütleri, göreli hata yaklaşımı kullanılarak hesaplanmıştır. Bu doğrultuda, her bir görev için göreli mutlak hata (GMH), gerçek süre ile üretilen/tahmin edilen süre arasındaki mutlak farkın gerçek süreye oranlanması ile elde edilmiştir. Ayrıca, zaman algısındaki yönlü sapmayı değerlendirmek amacıyla göreli yönlü hata (GYH) hesaplanmış; bu ölçüt, üretilen veya tahmin edilen sürenin gerçek süreden sapmasının işaretli olarak gerçek süreye oranlanması şeklinde tanımlanmıştır. Pozitif değerler aşırı üretim/tahmin eğilimini, negatif değerler ise eksik üretim/tahmin eğilimini yansıtmaktadır.

Tedavi yanıtını yordayan zaman algısı ölçütlerini belirlemek amacıyla ikili lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Bağımlı değişken olarak tedavi yanıtı (yanıt var/yok) kullanılmıştır. Regresyon modellerine, tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı değişim gösteren ve klinik ölçeklerdeki değişimlerle ilişkili bulunan zaman algısı ölçütleri dahil edilmiştir. Bu kapsamda, 87 saniyelik zaman tahmini, 38 saniyelik zaman yeniden üretimi ve 25 dakikalık zaman tahmini görevlerine ait hata ölçütleri ayrı lojistik regresyon modellerinde değerlendirilmiştir. Tüm modellerde başlangıç depresyon şiddeti kovaryat olarak modele eklenmiştir. Model uyumu ki-kare testi ile değerlendirilmiş; açıklayıcılık düzeyleri Cox & Snell ve Nagelkerke R^2 değerleri ile raporlanmıştır. Ayrıca sınıflama doğruluk oranları hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

$$GMH = \frac{|\hat{t}-t|}{t} \qquad GYH = \frac{\hat{t}-t}{t}$$

Şekil 3. GMH ve GYH hesaplamaları

GMH: Göreli Mutlak Hata GYH: Göreli Yönlü Hata t: zaman algısı görevinde verilen gerçek süre $\hat{t}$: zaman algısı görevinde tahmin edilen, üretilen süre

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

Bu veri toplama formu araştırmacılar tarafından bu çalışmada kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, ikameti, sigara-alkol kullanımı, eğitim durumu gibi sosyodemografik verileri ve hastalık süresi, geçmiş ve güncel farmakolojik tedavileri, psikiyatrik soygeçmişi gibi klinik verileri içerir.

3.4.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD)

Hamilton tarafından geliştirilen ölçek bir klinisyen tarafından doldurulan, depresyonun semptomlarını ve şiddetini değerlendirmeye yarar (161). Ölçek 21 maddeden oluşmasına rağmen yaygın kullanımı klinik çalışmalarda Hamilton'ın önerisiyle de ilk 17 maddeden oluşur. Ölçek klinik değerlendirmede son 1 haftadaki depresyon semptomlarını değerlendirmeye yarar. Ölçeğin uykuyla ilişkili, somatik semptomları, genital semptomları, zayıflama ve içgörüyü değerlendiren maddeleri 0-2 puan arasında, diğer maddeleri 0-4 puan arasında değerlendirilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53 puandır ve 0-7 puan aralığı depresyonun olmadığını, 8-15 puan hafif derece depresyonu, 16-28 puan orta derece depresyonu ve 29 puan üzeri ağır derece depresyonu gösterir. Ölçeğin Türkçe dilindeki geçerlik ve güvenilirliği 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (162).

3.4.3. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAMA)

Anksiyete bozukluklarında semptomları ve şiddeti ölçmek amacıyla bir klinisyen değerlendirmesiyle puanlanmak üzere Hamilton tarafından geliştirilmiştir (163). 12 sorudan oluşan ölçek 5'li likert şeklinde tüm sorular 0-4 arasında puanlanarak doldurulur. 0-5 puan anksiyete olmadığını, 6-14 puan hafif derecede anksiyeteyi, 15 ve üzeri puanlar yüksek derecede anksiyeteyi gösterir. Ölçeğin Türkçe dilindeki geçerlik ve güvenilirliği 1998 yılında Yazıcı ve arkadaşları tarafından çalışılmış ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (164).

3.4.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Ölçek uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun şiddeti hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaya yarayan öz bildirime dayalı bir tarama ve değerlendirme testidir. Öznel uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 alt bileşene dair skorlar ve toplam uyku skoru birlikte değerlendirilir. Ayrıca ölçekte teste katılan yatak veya oda arkadaşının değerlendirmesini içeren beş soru da bulunmaktadır ancak bu beş soru skorlama yapılırken kullanılmamaktadır. Her bir bileşen 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. Yedi bileşene ait skorların toplamı ise toplam skoru vermektedir. Toplam skor 0-21 arasında bir değer alabilir. Yükselen puanlar bozulan uyku kalitesine işaret eder. Ayrıca, toplam skoru 5 puanın altında olanların uyku kalitesi "iyi"; 5 ve üzerinde olanların ise uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilir. Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlik güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (165,166).

3.4.5. Zaman Tahmini, Üretimi ve Yeniden Üretimi Görevleri

Zaman algısı için ölçülmesi planlanan tahmin, üretim ve yeniden üretim görevleri bilgisayar ortamında oluşturulmuş bir program kullanılarak ölçülmüştür. Görevlerin oluşturulma sürecinde yazılımı yapılan program Bschor ve arkadaşlarının 2004'te yayınladıkları çalışmada belirtilen özelliklere bağlı kalınarak tasarlanmıştır (167). Programda öncelikle katılımcıların programa alışabilmesi için kullanabilecekleri antrenman bölümü, sonrasında da her bir zaman algısı görevi için oluşturulmuş ayrı bölümler bulunmaktadır. Her zaman algısı görevinin başlangıcında tüm katılımcılara aynı komutlar programın başlangıç sayfasında yazılı olarak, aynı sırayla sunulmaktadır. Tüm görevler sessiz, uyarandan uzak bir görüşme odasında, tüm katılımcılara aynı bilgisayar üzerinde uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Görsel uyaran olarak yeşil ışık yakan bir ampul simgesi kullanılmıştır. Görev süreçleri boyunca elde edilen tüm veriler bilgisayar programında kaydedilmiştir.

Zaman tahmini görevi için önce ekranda ampul kapalı konumda belirmiş, sonrasında açık konumda belirlenen sürelerde kalmıştır. Katılımcılardan ışığın açık kaldığı süreyi saniye cinsinden program üzerinde giriş yapmaları istenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Zaman tahmini görevi için örnek ekran görüntüsü

Zaman üretimi görevi için ekranda çıkan bilgilendirmede boşluk tuşunun ampul için açma kapama görevi gördüğü aktarılır. Katılımcılar görev esnasında ekranda ‘’Işığı x saniye açık bırakınız’’ komutuyla karşılaşırlar ve yine boşluk tuşuyla önerilen süre kadar açıp kapamaları istenir.

Zaman yeniden üretimi görevi ise diğer iki görevin birleşimine benzer. Görevin ilk aşamasında ampul bir süre açık kalıp sonrasında kapalı konuma geçer. Katılımcı bu süreçte zaman tahmini görevinde olduğu gibi süreyi tahmin eder ve ikinci aşamada zaman üretimi görevinde olduğu gibi boşluk tuşunu kullanarak tahmin ettiği sürenin birebir aynısı kadar süre boyunca ışığı açıp kapatması istenir.

Çalışmada kullanılan zaman algısı görevlerindeki süreler yakın tarihli bir çalışmada da kullanılmış olan sürelere benzer şekilde seçilmiştir (74). Zaman tahmini için 2, 7, 19, 87 saniyeleri düzensiz bir sırada sunulmuştur. Hastayla yapılan görüşmede görüşmeci 25. dakikada bir alarm kurarak zaman tahmininin son adımını ne kadar süredir görüşme yaptıklarını sorarak elde eder. Zaman üretimi için 9, 13, 33, 41, 109 saniye; zaman yeniden üretimi için 6, 11, 23, 38, 68 saniye süreleri yine düzensiz bir sırada tercih edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 2. Katılımcıların kategorik sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kadın	27	71,1
	Erkek	11	28,9
Medeni Durum	Evli	18	47,4
	Bekar	17	44,7
	Boşanmış	3	7,9
Eğitim Durumu	İlköğretim	9	23,7
	Lise	11	28,9
	Üniversite	13	34,2
	Yüksek lisans ve üstü	5	13,2
Çalışma Durumu	Aktif olarak çalışıyor	14	36,8
	Aktif olarak çalışmıyor	24	63,2
Çalışma Geçmişi	Aktif olarak çalışıyor	14	36,8
	Hiç çalışmamış	12	31,6
	Geçmişte çalışmış	12	31,6
Yaşam Tarzı	Aile	25	65,8
	Yalnız	13	34,2
Gelir Durumu	Asgari ücret altı	8	21,1
	Asgari ücret – Asgari ücretin 3 katı aralığında	17	44,7
	Asgari ücretin 3 katından fazla	13	34,2
Çocuk Sahibi Olma Durumu	Yok	20	52,6
	Var	18	47,4
Sigara Kullanımı	Yok	15	39,5
	Var	23	60,5
Alkol Kullanımı	Yok	27	71,1
	Var	11	28,9
Ek Tıbbi Hastalık Varlığı	Yok	29	76,3
	Var	9	23,7
TMU Öyküsü	Yok	32	84,2
	Var	6	15,8
EKT Öyküsü	Yok	34	89,5
	Var	4	10,5
İntihar Geçmişi	Yok	25	65,8
	Var	13	34,2
Kendine Zarar Verici Davranış Öyküsü	Yok	32	84,2
	Var	6	15,8
Psikiyatrik Yatış Öyküsü	Yok	29	76,3
	Var	9	23,7
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Yok	11	28,9
	Var	27	71,1

Tablo 3. Katılımcıların sürekli sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

	Min-Maks	Ort±S.S.	Medyan
Yaş	19-61	38,52±11,36	38,5
Psikiyatrik Yatış Sayısı	0-4	0,42±0,91	0
Depresyon Başlangıç Yaşı	13-53	26,26±9,83	24
Depresyon Süresi (Yıl)	1-32	12±8,71	11
Geçirilmiş Depresyon Sayısı	1-20	5,39±4,91	3,5
Son Atağın Süresi (Ay)	1-24	8,02±7,17	6
Kullandığı Ajan Sayısı	1-5	2,34±0,9	2
Geçmişte Denenen Ajan Sayısı	1-13	6,47±3,18	6

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında %71,1 kadın %28,9 oranında erkeklerin olduğu görülmüştür. Medeni durumlarına göre örneklemin %47,4'ü evli, %44,7'si bekar, %7,9'u ise boşanmıştır. Eğitim düzeylerine göre katılımcıların %23,7'si ilköğretim, %28,9'u lise, %34,2'si üniversite, %13,2'si yüksek lisans ve üstünde bir eğitime sahiptir. Katılımcıların %36,8'i aktif olarak çalışmaya devam etmekte, %63,2'si ise aktif olarak çalışmamaktadır. Çalışma geçmişlerine bakıldığında ise %31,6 oranında katılımcı geçmişte çalışmış, %31,6 oranında katılımcı ise daha önce hiç çalışmamıştır. Yaşam tarzına göre katılımcıların %65,8'i ailesiyle yaşamakta, %34,2'si ise yalnız yaşamaktadır. Gelir durumuna göre %21,1 oranında katılımcı asgari ücretin altında bir gelir düzeyine, %44,7 oranında katılımcı asgari ücret ile asgari ücretin 3 katı aralığında bir gelir düzeyine, %34,2 oranında katılımcı ise asgari ücretin 3 katından daha fazla gelire sahiptir. Katılımcıların %52,6'sı çocuk sahibi değilken, %47,4'ü çocuk sahibidir. Sigara kullanımına göre katılımcılar %60,5 oranında sigara kullanmakta, %39,5 oranında sigara kullanmamaktadır. Alkol kullanımına göre ise katılımcıların %28,9'u alkol kullanmakta ve %71,1'i alkol kullanmamaktadır. Katılımcıların %23,7'sinin bir ek tıbbi hastalığı bulunmakta, %76,3'ünün ise ek bir tıbbi hastalığı bulunmamaktadır. Katılımcıların %15,8'i daha önce herhangi bir TMU protokolünü tamamlamış, %84,2'si daha önce hiçbir TMU protokolü tamamlamamıştı. %10,5 oranında katılımcının daha önce EKT öyküsü bulunmakta, %89,5'inde daha önce EKT öyküsü bulunmamaktadır. İntihar girişimine

göre %65,8 oranında katılımcı daha önce hiç intihar girişiminde bulunmamış, %34,2 oranında katılımcı daha önce intihar girişiminde bulunmuştur. Kendine zarar verici davranış öyküsü olanların oranı %15,8 iken, olmayanların oranı ise %84,2'dur. Katılımcıların %23,7'sinin daha önce psikiyatri servisinde yatış geçmişi bulunurken, %76,3'inde yatış geçmişi bulunmamaktadır. Soy geçmişlerine göre katılımcıların %71,1'inde ailede psikiyatrik bir hastalık bulunurken, %28,9'unda ailede psikiyatrik hastalık bulunmamaktadır.

Katılımcıların yaşları 19-61 yaşları arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 38,52±11,36 (medyan 38,5) olarak bulunmuştur. Psikiyatrik yatış sayıları 0-4 arasında değişmekte, ortalama 0,42±0,91 (medyan 0) olarak bulunmuştur. Depresyon başlangıç yaşları 13-53 arasında değişmekte ve ortalaması 26,26±9,83 (medyan 24) olarak saptanmıştır. Depresyon süresi 1-32 yıl arasında değişmekte ve ortalama 12±8,71 (medyan 11) yıl olarak bulunmuştur. Katılımcılar ortalama 5,39±4,91 (medyan 3,5) depresyon atağı geçirmişlerdir. Son depresif atağın süresi ortalama 8,02±7,17 (medyan 6) ay olarak saptanmıştır. Hastaların aktif olarak ortalama 2,34±0,9 (medyan 2) farmakolojik ajan kullandığı bulunmuştur. Katılımcıların geçmişte ortalama 6,47±3,18 (medyan 6) farklı farmakolojik tedavi denediği hesaplanmıştır.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan ölçeklerin güvenilirlik analizleri

		Cronbach Alfa
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	İlk Ölçüm	0,812
	Son Ölçüm	0,788
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	İlk Ölçüm	0,722
	Son Ölçüm	0,767
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi	İlk Ölçüm	0,716
	Son Ölçüm	0,762

Tablo 4'te çalışmada kullanılan ölçeklerin güvenilirlik analizleri sunulmuştur. Çalışmada kullanılan ölçeklerin iç tutarlılığı Cronbach alfa katsayısı ile değerlendirilmiştir. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği'nin ilk ölçümünde Cronbach alfa katsayısı 0,812 olarak bulunurken, son ölçümde bu değerin 0,788 olduğu saptanmıştır. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği için Cronbach alfa katsayısı ilk ölçümde 0,722, son ölçümde ise 0,767 olarak hesaplanmıştır. Pittsburgh

Uyku Kalitesi İndeksi'nin iç tutarlılık katsayısı ilk ölçümde 0,716, son ölçümde ise 0,762 olarak belirlenmiştir. Elde edilen Cronbach alfa değerleri, tüm ölçeklerin hem ilk hem de son ölçümlerde kabul edilebilir ve iyi düzeyde iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 5. Ölçüm zamanına göre kullanılan ölçeklerin karşılaştırılması

		Min-Max	Ort±SS	Analiz	p
HAM-D	İlk Ölçüm	15-41	27,68±5,4	14,801**	<0,001
	Son Ölçüm	2-28	11,76±6,89		
HAM-A Psişik	İlk Ölçüm	5-18	12,68±3,15	8,414**	<0,001
	Son Ölçüm	0-16	6,86±3,48		
HAM-A Somatik	İlk Ölçüm	7-29	15,84±5,21	10,631**	<0,001
	Son Ölçüm	0-19	7,13±4,66		
HAM-A	İlk Ölçüm	13-46	28,52±6,83	11,074**	<0,001
	Son Ölçüm	0-35	14±7,49		
Öznel Uyku Kalitesi	İlk Ölçüm	1-3	2,10±0,76	-4,649*	<0,001
	Son Ölçüm	0-3	0,94±0,76		
Uyku Latansı	İlk Ölçüm	0-3	2,18±1,06	-3,804*	<0,001
	Son Ölçüm	0-3	1,15±1,05		
Uyku Süresi	İlk Ölçüm	0-3	1,81±1,18	-3,792*	<0,001
	Son Ölçüm	0-3	0,81±1,06		
Alışılmış Uyku Etkinliği	İlk Ölçüm	0-3	1,68±1,16	-3,710*	<0,001
	Son Ölçüm	0-3	0,71±0,76		
Uyku Bozukluğu	İlk Ölçüm	0-3	1,68±0,70	-4,743*	<0,001
	Son Ölçüm	0-1	0,63±0,48		
Uyku İlacı Kullanımı	İlk Ölçüm	0-3	1,73±1,46	-1,667*	0,094
	Son Ölçüm	0-3	1,39±1,17		
Gündüz İşlev Bozukluğu	İlk Ölçüm	0-3	2±1,03	-4,316*	<0,001
	Son Ölçüm	0-2	0,73±0,79		
Toplam PUKİ Skoru	İlk Ölçüm	3-20	13,21±4,60	7,667**	<0,001
	Son Ölçüm	0-15	6,18±4,10		

*:Wilcoxon İşaretli Sıra Testi **:Bağımlı Gruplar T Testi HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

Tablo 5 içinde çalışma içinde kullanılan ölçeklerin ilk ve son ölçümlerine dair ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Ölçümler arası farkların analizinde parametrik veriler için Bağımlı Gruplar T-testi, parametrik olmayan veriler için Wilcoxon İşaretli Sıra Testi uygulanmıştır.

Depresyon şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) toplam puanlarının, ilk ölçümde ortalama 27,68±5,4 iken son ölçümde 11,76±6,89'a anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) toplam puanları ile alt boyutları olan psikik anksiyete ve somatik anksiyete puanlarında da ilk ölçüme kıyasla son ölçümde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). Uyku kalitesinin değerlendirilmesinde Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve alt bileşenleri analiz edilmiştir. PUKİ'nin öznel uyku kalitesi alt bileşeninde, ilk ölçümde 2,10±0,76 olan ortalama puanın son ölçümde 0,94±0,76'ya düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Uyku latansı alt bileşeni açısından, ilk ölçümde 2,18±1,06 olan ortalama puan son ölçümde 1,15±1,05'e gerilemiş; uyku süresi alt bileşeninde ise ortalama puan 1,81±1,18'den 0,81±1,06'ya düşmüştür (her iki karşılaştırma için $p<0,001$). Alışılmış uyku etkinliği alt bileşeninde de benzer şekilde ilk ölçümde 1,68±1,16 olan puanın son ölçümde 0,71±0,76'ya düştüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Uyku bozukluğu alt bileşeninde ilk ölçümde 1,68±0,70 olan ortalama puan, son ölçümde 0,63±0,48'e gerilemiş ve anlamlı bir iyileşme göstermiştir ($p<0,001$). Gündüz işlev bozukluğu alt bileşeninde de ilk ölçümde 2,00±1,03 olan puanların son ölçümde 0,73±0,79'a düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

PUKİ'nin uyku ilacı kullanımı alt bileşeninde ise ilk ve son ölçümler arasında gözlenen azalma istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0,094$). Buna karşın, PUKİ toplam skorları incelendiğinde, ilk ölçümde 13,21±4,60 olan ortalama toplam puanın son ölçümde 6,18±4,10'a düştüğü ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Tedavi öncesi anksiyete ve depresyon düzeylerine göre hastalara ait ölçek puanları değerlendirildiğinde, HAM-D skorlarına göre hastaların %5,3'ü hafif, %10,5'i orta ve kalan %84,2'si şiddetli depresyon düzeyindedirler. HAM-A skorlarına göre ise hastaların %5,3'ü hafif, %28,9'u orta ve %65,8'i şiddetli anksiyete puanlarına sahiptiler.

Başlangıç değerlendirmesinde HAM-D puanları; sosyodemografik değişkenler (cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek ve gelir düzeyi) ile klinik özellikler (tıbbi hastalık varlığı, çocuk sahibi olma, sigara ve alkol kullanımı, EKT-TMU öyküsü, intihar öyküsü, yatış öyküsü ve psikiyatrik soygeçmiş) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm $p>0.05$). Benzer şekilde, yaş, depresyon başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam depresif atak sayısı, son atağın süresi ile kullanılan ve daha önce denenmiş antidepresan ilaç sayıları ile başlangıç HAM-D skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Spearman ρ, tüm $p>0.05$).

Çalışma grubundaki 38 hastanın %34,2'si (n=13) tedavi sonrasında remisyona girmiştir (HAM-D≤7). Ayrıca hastaların %52,6'sı (n=20) tedaviye yanıt vermiştir (HAM-D skorunda başlangıca göre %50'den fazla azalma). Çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası HAM-D puanları karşılaştırıldığında, depresyon semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6. Ölçüm zamanına göre zaman algısı görevi performanslarının karşılaştırılması

		Min-Max	Ort±SS	Analiz	p	r
ZT 2 sn	İlk Ölçüm	1-5	2,68±0,80	-1,690*	0,091	0.38
	Son Ölçüm	1-4	2,41±0,68			
ZT 7 sn	İlk Ölçüm	4-21	9,15±3,38	-2,563*	0,010	0.43
	Son Ölçüm	5-11	7,78±1,37			
ZT 19 sn	İlk Ölçüm	10-50	25,26±9,41	-2,902*	0,004	0.49
	Son Ölçüm	12-35	20,07±3,71			
ZT 87 sn	İlk Ölçüm	50-360	121,86±66,98	-2,755*	0,006	0.45
	Son Ölçüm	56-150	91,18±14,92			
ZT 25 dk	İlk Ölçüm	20-45	29,73±4,51	-4,152*	<0,001	0.78
	Son Ölçüm	15-30	25,36±3,12			
ZÜ 9 sn	İlk Ölçüm	3,01-15,74	7,83±2,49	-4,415**	<0,001	0.72
	Son Ölçüm	6,80-12,02	9,16±1,13			
ZÜ 13 sn	İlk Ölçüm	6-22,48	11,85±4,15	-2,705*	0,007	0.44
	Son Ölçüm	9,41-20,86	13,14±2,4			
ZÜ 33 sn	İlk Ölçüm	9,56-51,6	27,96±31,14	-3,374**	0,002	0.55
	Son Ölçüm	11,83-43,88	31,14±6,2			
ZÜ 41 sn	İlk Ölçüm	14,76-72,93	36,84±13,02	-1,233**	0,225	0.2
	Son Ölçüm	24,52-61,9	39,2±7,9			
ZÜ 109 sn	İlk Ölçüm	32,12-159,27	87,76±30,68	-3,002**	0,005	0.49
	Son Ölçüm	57,89-135,57	97,89±17,3			
ZYÜ 6 sn	İlk Ölçüm	3,28-8,69	6,06±1,44	-0,652**	0,519	0.11
	Son Ölçüm	4,93-7,52	6,21±0,5			
ZYÜ 11 sn	İlk Ölçüm	7,27-42,89	13,45±11,37	-0,921*	0,357	0.15
	Son Ölçüm	9,68-18,85	11,35±1,5			
ZYÜ 23	İlk Ölçüm	12,04-40,08	23,25±5,26	-0,036*	0,971	0.01
	Son Ölçüm	12,05-29,83	23,13±2,67			
ZYÜ 38 sn	İlk Ölçüm	19,8-46,2	35,75±5,1	-2,096*	0,036	0.34
	Son Ölçüm	26,82-50,48	37,53±3,8			
ZYÜ 68 sn	İlk Ölçüm	45,54-102,37	64,42±9,22	-3,154*	0,002	0.51
	Son Ölçüm	55,45-82,04	66,77±4,46			

*: Wilcoxon işaretli sıralar testi **: Bağımlı örneklem t-testi ZT: Zaman tahmini ZÜ: Zaman üretimi ZYÜ: Zaman yeniden üretimi

Tablo 6'da ölçüm zamanına göre zaman algısı görevlerindeki performans değişimleri incelendiğinde, zaman tahmini (ZT), zaman üretimi (ZÜ) ve zamanın yeniden üretimi (ZYÜ) görevlerinde süreye özgü farklılıklar saptanmıştır. Zaman tahmini (ZT) görevinde, 7 sn, 19 sn, 87 sn ve 25 dk sürelerinde son ölçüm lehine anlamlı farklar gözlenmiştir. Buna göre ZT 7 sn süresinde ilk ölçüme kıyasla son ölçümde performans anlamlı düzeyde azalmış olup ($Z=–2,563$, $p= 0,010$, $r=0,43$), ZT 19 sn süresinde de benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmıştır ($Z=–2,902$, $p=0,004$, $r=0,49$). ZT 87 sn süresinde performans değişimi anlamlı bulunmuş ($Z=–2,755$, $p=0,006$, $r=0,45$) ve en belirgin etki ZT 25 dk süresinde izlenmiştir ($Z=–4,152$, $p<0,001$, $r=0,78$). Buna karşılık ZT 2 sn süresinde ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,091$).

Zaman üretimi (ZÜ) görevinde, 9 sn, 13 sn, 33 sn ve 109 sn sürelerinde anlamlı değişimler saptanmıştır. ZÜ 9 sn süresinde son ölçümde anlamlı bir fark gözlenmiş ($t(37)=–4,415$, $p<0,001$, $dz=0,72$), ZÜ 13 sn süresinde orta-büyük etki büyüklüğünde bir fark belirlenmiştir ($Z=–2,705$, $p=0,007$, $r=0,44$). ZÜ 33 sn süresinde de anlamlı bir fark izlenmiş ($t(37)=–3,374$, $p=0,002$, $dz=0,55$), ZÜ 109 sn süresinde ise orta düzeyde bir etki büyüklüğü ile anlamlı fark saptanmıştır ($t(37)=–3,002$, $p=0,005$, $dz=0,49$). Buna karşın ZÜ 41 sn süresinde ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,225$).

Zaman yeniden üretimi (ZYÜ) görevinde, kısa sürelerde anlamlı bir değişim gözlenmezken, uzun sürelerde belirgin farklar saptanmıştır. ZYÜ 38 sn süresinde son ölçüm lehine anlamlı bir fark izlenmiş ($Z=-2,096$, $p=0,036$, $r=0,34$), ZYÜ 68 sn süresinde ise büyük etki büyüklüğünde anlamlı bir fark ortaya konmuştur ($Z=–3,154$, $p=0,002$, $r=0,51$). ZYÜ 6 sn, 11 sn ve 23 sn sürelerinde ise ölçümler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Genel olarak değerlendirildiğinde, zaman algısı görevlerinde ölçek büyüdükçe ölçümler arasındaki farkların hem istatistiksel olarak daha anlamlı hale geldiği hem de etki büyüklüklerinin arttığı görülmektedir. Bundan sonraki analizlerde istatistiksel analiz kısmında belirtildiği üzere göreli mutlak hata ve göreli yönlü hata değerleri kullanılacaktır.

Tablo 7. Tedavi başlangıcında saptanan ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler

		HAM-A Psişik	HAM-A Somatik	HAM-A	PUKİ
HAM-D	r	0,460	0,424	0,536	0,238
	p	0,004	0,008	0,001	0,150
HAM-A Psişik	r		0,289	0,682	-0,168
	p		0,078	0,001	0,312
HAM-A Somatik	r			0,897	0,350
	p			0,001	0,031
HAM-A	r				0,190
	p				0,254

Pearson Korelasyonu, HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Tedavi başlangıcında uygulanan ölçekler arasındaki korelasyonlar Tablo 7'de gösterilmiştir. HAM-D puanları ile HAM-A psişik arasında orta düzeyde ve pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0,460; p=0,004). Benzer şekilde HAM-D puanları, HAM-A somatik alt boyutu (r=0,424; p=0,008) ve HAM-A toplam puanı (r=0,536; p=0,001) ile de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Buna karşın HAM-D ile PUKİ toplam puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,238; p=0,150).

Hamilton Anksiyete Ölçeği'nin psişik alt boyutu ile somatik alt boyutu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (r=0,289; p=0,078). Ancak HAM-A psişik alt boyutu ile HAM-A toplam puanı arasında yüksek düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0,682; p=0,001). HAM-A psişik alt boyutu ile PUKİ toplam puanı arasında ise anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (r=−0,168; p=0,312).

HAM-A somatik alt boyutu ile HAM-A toplam puanı arasında çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r=0,897; p=0,001). Ayrıca HAM-A somatik alt boyutu ile PUKİ toplam puanı arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0,350; p=0,031). HAM-A toplam puanı ile PUKİ

toplam puanı arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (r=0,190; p=0,254).

Tablo 8. Zaman tahmini performansları ile ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler

		HAM-D	HAM-A Psişik	HAM-A Somatik	HAM-A	PUKİ
ZT 2 sn (GMH)	r	-0,30	0,090	-0,011	0,014	-0,011
	p	0,859	0,593	0,946	0,933	0,947
ZT 2 sn (GYH)	r	-0,022	0,102	0,151	0,141	0,089
	p	0,898	0,542	0,365	0,398	0,596
ZT 7 sn (GMH)	r	-0,050	0,216	0,011	0,093	-0,184
	p	0,764	0,194	0,945	0,579	0,270
ZT 7 sn (GYH)	r	0,118	0,072	-0,016	-0,020	-0,054
	p	0,480	0,669	0,923	0,903	0,746
ZT 19 sn (GMH)	r	-0,046	0,149	0,209	0,179	-0,042
	p	0,782	0,371	0,207	0,283	0,800
ZT 19 sn (GYH)	r	0,230	0,298	0,359	0,371	-0,108
	p	0,165	0,069	0,027	0,022	0,521
ZT 87 sn (GMH)	r	0,016	0,208	0,138	0,183	-0,118
	p	0,923	0,211	0,407	0,270	0,479
ZT 87 sn (GYH)	r	0,163	0,254	0,336	0,374	0,005
	p	0,329	0,123	0,039	0,021	0,977
ZT 25 dk (GMH)	r	0,108	0,189	0,247	0,297	-0,145
	p	0,520	0,257	0,134	0,070	0,385
ZT 25 dk (GYH)	r	0,155	0,159	0,373	0,378	-0,030
	p	0,351	0,339	0,021	0,019	0,859

Spearman Korelasyonu ZT: Zaman Tahmini GMH: Göreli Mutlak Hata GYH: Göreli Yönlü Hata

Zaman tahmini görevlerinden elde edilen göreli mutlak hata (GMH) ve göreli yönlü hata (GYH) değerleri ile depresyon, anksiyete ve uyku kalitesi ölçek puanları arasındaki ilişkiler Tablo 8'de incelenmiştir.

Kısa süreli zaman tahmini görevlerinde gerek GMH gerekse GYH değerleri ile HAM-D, HAM-A ve PUKİ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (tüm p değerleri>0,05). Benzer şekilde ZT 19 sn süresine ait GMH değerleri ile klinik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Buna karşılık, ZT 19 sn GYH değerleri ile HAM-A somatik alt boyutu (r=0,359; p=0,027) ve HAM-A toplam puanı (r=0,371; p=0,022) arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgu, zaman tahminindeki yönlü sapmanın, özellikle orta sürelerde, somatik anksiyete belirtilerinin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha uzun süreli görevlerde, ZT 87 sn GYH değerleri ile HAM-A somatik (r=0,336; p=0,039) ve HAM-A toplam (r=0,374; p=0,021) puanları arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Aynı süreye ait GMH değerleri ile klinik ölçekler arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ZT 25 dk görevinde de benzer bir örüntü izlenmiş; GYH değerleri ile HAM-A somatik (r=0,373; p=0,021) ve HAM-A toplam (r=0,378; p=0,019) puanları arasında anlamlı pozitif ilişkiler bulunurken, GMH değerleri ile ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Aynı şekilde zaman üretimi için yapılan korelasyon analizlerinde ölçek puanları ile arasında hiçbir anlamlı korelasyon gözlemlenmedi (tüm p>0,05).

Tablo 9. Zaman yeniden üretimi performansları ile ölçek puanlarının arasındaki ilişkiler

		HAM-D	HAM-A Psişik	HAM-A Somatik	HAM-A	PUKİ
ZYÜ 6 sn (GMH)	r	0,049	-0,022	-0,010	0,014	0,186
	p	0,772	0,895	0,952	0,932	0,264
ZYÜ 6 sn (GYH)	r	0,093	0,332	0,092	0,186	-0,140
	p	0,578	0,042	0,581	0,264	0,402
ZYÜ 11 sn (GMH)	r	0,217	0,128	0,106	0,120	0,063
	p	0,190	0,442	0,527	0,474	0,760
ZYÜ 11 sn (GYH)	r	-0,235	-0,166	-0,192	-0,238	0,076
	p	0,156	0,320	0,248	0,151	0,648
ZYÜ 23 sn (GMH)	r	-0,210	-0,025	0,099	0,076	0,249
	p	0,206	0,880	0,553	0,652	0,131
ZYÜ 23 sn (GYH)	r	0,299	0,290	0,109	0,181	0,010
	p	0,069	0,078	0,514	0,276	0,954
ZYÜ 38 sn (GMH)	r	-0,004	-0,032	0,383	0,308	0,007
	p	0,980	0,850	0,018	0,060	0,968
ZYÜ 38 sn (GYH)	r	0,140	-0,005	-0,057	-0,050	0,109
	p	0,402	0,979	0,733	0,764	0,514
ZYÜ 68 sn (GMH)	r	-0,148	-0,235	-0,029	-0,131	-0,119
	p	0,375	0,155	0,861	0,433	0,477
ZYÜ 68 sn (GYH)	r	0,103	0,309	-0,108	0,068	0,009
	p	0,540	0,059	0,517	0,683	0,957

Spearman Korelasyonu ZYÜ: Zaman Yeniden Üretimi

ZYÜ görevlerinden elde edilen GMH ve GYH değerleri ile depresyon, anksiyete ve uyku kalitesi ölçek puanları arasındaki ilişkiler Tablo 9'da sunulmuştur.

Kısa süreli yeniden üretim görevlerinde (ZYÜ 6 sn ve ZYÜ 11 sn), gerek GMH gerekse GYH değerleri ile HAM-D, HAM-A ve PUKİ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (tüm p değerleri>0,05). Yalnızca ZYÜ 6 sn GYH ile HAM-A psikik alt boyutu arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki gözlenmiş (r = 0,332; p = 0,042), ancak bu ilişkinin diğer anksiyete alt boyutları ve toplam anksiyete puanı ile tutarlı olmadığı görülmüştür.

Orta süreli görevlerde (ZYÜ 23 sn), hem GMH hem de GYH değerleri ile klinik ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm p değerleri>0,05). Benzer şekilde ZYÜ 38 sn görevinde GMH değerleri ile HAM-A somatik alt boyutu arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki gözlenmiş (r = 0,383; p = 0,018); ancak aynı süreye ait GYH değerleri ile klinik ölçekler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Uzun süreli yeniden üretim görevinde (ZYÜ 68 sn), gerek GMH gerekse GYH değerleri ile HAM-D, HAM-A alt boyutları ve PUKİ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm p değerleri>0,05).

Tablo 10. Ölçüm zamanına göre zaman algısı görevi göreli mutlak hataların karşılaştırılması

		Min-Max	Ort±SS	Analiz	p	ΔGMH
ZT 2 sn	İlk GMH	0-1,5	0,39±0,35	-1,966	0,049	-0,13
	Son GMH	0-1	0,26±0,30			
ZT 7 sn	İlk GMH	0-2	0,40±0,40	-3,971	<0,001	-0,24
	Son GMH	0-0,57	0,16±0,14			
ZT 19 sn	İlk GMH	0,05-1,63	0,43±0,40	-4,337	<0,001	-0,30
	Son GMH	0-0,84	0,13±0,14			
ZT 87 sn	İlk GMH	0,01-3,14	0,46±0,73	-4,510	<0,001	-0,35
	Son GMH	0-0,72	0,11±0,13			
ZT 25 dk	İlk GMH	0-0,8	0,21±0,15	-3,813	<0,001	-0,13
	Son GMH	0-0,4	0,08±0,09			
ZÜ 9 sn	İlk GMH	0-0,75	0,23±0,18	-4,046	<0,001	-0,14
	Son GMH	0-0,34	0,09±0,08			
ZÜ 13 sn	İlk GMH	0-0,73	0,27±0,17	-4,423	<0,001	-0,15
	Son GMH	0-0,6	0,12±0,13			
ZÜ 33 sn	İlk GMH	0,01-0,71	0,26±0,17	-4,517	<0,001	-0,12
	Son GMH	0,02-0,64	0,14±0,13			
ZÜ 41 sn	İlk GMH	0-0,78	0,27±0,18	-3,662	<0,001	-0,12
	Son GMH	0-0,51	0,15±0,12			
ZÜ 109 sn	İlk GMH	0-0,71	0,28±0,19	-5,040	<0,001	-0,14
	Son GMH	0-0,47	0,14±0,11			
ZYÜ 6 sn	İlk GMH	0,01-0,45	0,19±0,13	-5,112	<0,001	-0,13
	Son GMH	0-0,25	0,06±0,06			
ZYÜ 11 sn	İlk GMH	0-5,63	0,37±0,98	-4,474	<0,001	-0,30
	Son GMH	0-0,71	0,07±0,11			
ZYÜ 23 sn	İlk GMH	0,01-0,74	0,15±0,16	-3,502	<0,001	-0,08
	Son GMH	0-0,48	0,07±0,09			
ZYÜ 38 sn	İlk GMH	0-0,48	0,11±0,09	-2,690	<0,001	-0,04
	Son GMH	0-0,33	0,07±0,07			
ZYÜ 68 sn	İlk GMH	0-0,51	0,09±0,10	-4,024	<0,001	-0,05
	Son GMH	0-0,21	0,04±0,05			

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ΔGMH: Son GMH – İlk GMH

Ölçüm zamanına göre zaman algısı görevlerine ait GMH değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında, zaman algısı görevlerinin büyük çoğunluğunda tedavi sonrası anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır. Zaman tahmini görevinde 2 saniye, 7 saniye, 19 saniye, 87 saniye ve 25 dakikalık sürelerin tamamında tedavi sonrası GMH değerleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır. En

belirgin azalma 7 saniye (ΔGMH=−0,24), 19 saniye (ΔGMH=−0,30) ve 87 saniyelik (ΔGMH=−0,35) sürelerde gözlenmiştir. ZT 2 saniyelik görevde GMH değeri 0,39±0,35'ten 0,26±0,30'a düşmüş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,049). Yirmi beş dakikalık zaman tahmini görevinde de GMH değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,001).

Zaman üretimi görevinde 9 saniye, 13 saniye, 33 saniye, 41 saniye ve 109 saniyelik sürelerin tamamında tedavi sonrası GMH değerleri anlamlı biçimde azalmıştır (tümü için p<0,001). En yüksek iyileşme 13 saniyelik görevde (ΔGMH=−0,15) ve 9 ile 109 saniyelik görevlerde (her ikisi için ΔGMH=−0,14) izlenmiştir. Bu bulgular, tedavi sonrasında katılımcıların zaman üretim doğruluğunun kısa, orta ve uzun sürelerde tutarlı biçimde arttığını göstermektedir.

Zaman yeniden üretimi görevinde de tüm sürelerde tedavi sonrası GMH değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Altı saniyelik görevde GMH değeri 0,19±0,13'ten 0,06±0,06'ya düşmüş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Benzer şekilde 11 saniyelik görevde GMH'de belirgin bir azalma izlenmiş (ΔGMH = −0,30), 23, 38 ve 68 saniyelik görevlerde de tedavi sonrası GMH değerleri anlamlı düzeyde düşmüştür (tümü için p<0,001).

Tablo 11. Çalışmada kullanılan ölçek puanlarının değişimlerinin arasındaki ilişkiler

		ΔHAM-A Psişik	ΔHAM-A Somatik	ΔHAM-A	ΔPUKİ
ΔHAM-D	r	0,514	0,479	0,570	0,392
	p	0,001	0,002	<0,001	0,015
ΔHAM-A Psişik	r		0,505	0,842	0,111
	p		0,001	<0,001	0,506
ΔHAM-A Somatik	r			0,891	0,339
	p			<0,001	0,037
ΔHAM-A	r				0,271
	p				0,100

Pearson Korelasyonu

Çalışmada kullanılan ölçek puanlarındaki değişimler arasındaki ilişkiler Tablo 11'de sunulmuştur. Depresyon şiddetindeki değişim (ΔHAM-D) ile anksiyete belirtilerindeki değişimler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. ΔHAM-D ile

ΔHAM-A psişik alt boyutu arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0,514; p=0,001). Benzer şekilde, ΔHAM-D ile ΔHAM-A somatik alt boyutu (r=0,479; p=0,002) ve toplam ΔHAM-A puanı (r=0,570; p<0,001) arasında da anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. ΔHAM-D ile uyku kalitesindeki değişim (ΔPUKİ) arasında da pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0,392; p=0,015).

Anksiyete alt boyutları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, ΔHAM-A psişik ile ΔHAM-A somatik değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,505; p=0,001). Her iki alt boyutun da toplam anksiyete puanındaki değişimle güçlü düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (ΔHAM-A psişik için r=0,842; p<0,001; ΔHAM-A somatik için r=0,891; p<0,001). ΔHAM-A psişik ile ΔPUKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (r=0,111; p=0,506), ΔHAM-A somatik ile ΔPUKİ arasında zayıf düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0,339; p=0,037). Toplam ΔHAM-A ile ΔPUKİ arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır (r=0,271; p=0,100).

Tablo 12. Zaman algısı görevlerindeki GMH değişimi ile ölçek puanlarındaki değişimler arasındaki ilişkiler

	ΔGMH-ΔHAM-D	ΔGMH-ΔHAM-A Psişik	ΔGMH-ΔHAM-A Somatik	ΔGMH-ΔHAM-A	ΔGMH-ΔPUKİ
ZT 2 sn	0,272	0,086	0,146	0,149	0,085
ZT 7 sn	-0,012	0,150	0,027	0,113	-0,270
ZT 19 sn	-0,025	0,059	0,205	0,189	-0,032
ZT 87 sn	-0,394*	-0,154	-0,202	-0,210	-0,122
ZT 25 dk	0,109	0,068	0,057	0,047	-0,154
ZÜ 9 sn	-0,192	-0,321*	-0,123	-0,230*	-0,405*
ZÜ 13 sn	-0,088	-0,105	0,031	-0,003	-0,111
ZÜ 33 sn	-0,284	-0,300	-0,049	-0,119	-0,052
ZÜ 41 sn	-0,279	-0,057	0,002	-0,019	-0,268
ZÜ 109 sn	-0,087	-0,159	0,081	-0,032	-0,066
ZYÜ 6 sn	-0,120	-0,200	-0,064	-0,167	0,160
ZYÜ 11 sn	-0,013	-0,072	-0,083	-0,111	-0,275
ZYÜ 23 sn	0,240	0,272	0,211	0,290	0,179
ZYÜ 38 sn	-0,340*	-0,269	-0,148	-0,235	0,027
ZYÜ 68 sn	-0,029	-0,328*	-0,267	-0,346*	-0,143

Spearman Korelasyonu *: Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

Zaman algısı görevlerine ait ΔGMH ile klinik ölçeklerdeki değişimler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve Tablo 12'de sunulmuştur. Zaman tahmini görevlerinde, 87 saniyelik sürede ΔGMH ile ΔHAM-D arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,394$; $p<0,05$). Diğer zaman tahmini sürelerinde ΔGMH ile klinik ölçek değişimleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Zaman üretimi görevlerinde, 9 saniyelik sürede ΔGMH ile ΔHAM-A psişik arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,321$; $p<0,05$). Aynı sürede ΔGMH ile ΔHAM-A arasında da negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,230$; $p<0,05$). Ayrıca 9 saniyelik zaman üretimi görevinde ΔGMH ile ΔPUKİ arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0,405$; $p<0,05$). Diğer zaman üretimi sürelerinde ΔGMH ile klinik ölçek değişimleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmamıştır. Zaman yeniden üretimi görevlerinde, 38 saniyelik sürede ΔGMH ile ΔHAM-D arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,340$; $p<0,05$). Ayrıca 68 saniyelik sürede ΔGMH ile ΔHAM-A psişik arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,328$; $p<0,05$). Aynı sürede ΔGMH ile ΔHAM-A arasında da negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($r=-0,346$; $p<0,05$). Zaman yeniden üretimi görevlerinin diğer sürelerinde ΔGMH ile klinik ölçek değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tedavi yanıtını yordayan zaman algısı ölçütlerini belirlemek amacıyla, ön analizlerde klinik ölçek değişimleri ile ilişkili bulunan zaman algısı görevleri kullanılarak lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Regresyon modellerine dahil edilecek zaman algısı ölçütleri, tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı değişim gösteren ve klinik ölçeklerdeki değişimlerle ilişkili bulunan görevlerle sınırlandırılmıştır. Bu doğrultuda, 87 saniyelik zaman tahmini, 38 saniyelik zaman yeniden üretimi ve 25 dakikalık zaman tahmini görevleri ayrı lojistik regresyon modellerinde değerlendirilmiştir. Tüm modellerde başlangıç depresyon şiddeti kovaryat olarak modele dahil edilmiştir.

87 saniyelik zaman tahmini hata ölçütü ile kurulan lojistik regresyon modelinde, model genel olarak sınırda anlamlılık göstermiştir ($\chi^2=7,75$; $df=3$;

p=0,051). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell R^2=0,185 ve Nagelkerke R^2=0,246 olarak hesaplanmıştır. Sınıflama tablosuna göre model, olguların %71,1'ini doğru sınıflandırmıştır. Bu modelde 87 saniyelik zaman tahmini hata ölçütü tedavi yanıtı ile ters yönlü bir ilişki göstermiş (OR=0,11), ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,103). Başlangıç depresyon şiddeti ve başlangıç uyku kalitesi bu modelde tedavi yanıtının anlamlı yordayıcıları olarak saptanmamıştır.

Otuz sekiz saniyelik zaman yeniden üretimi hata ölçütü ile kurulan lojistik regresyon modelinde ise model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2=6,48; df=2; p=0,039). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell R^2=0,157 ve Nagelkerke R^2=0,209 olarak hesaplanmıştır. Bu modelde olguların %68,4'ü doğru sınıflandırılmıştır. Analizde, 38 saniyelik zaman yeniden üretimi hata ölçütü tedavi yanıtı ile ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir (p=0,034). Bu değişken için elde edilen regresyon katsayısının negatif olması, zaman yeniden üretimindeki hatanın azalması ile tedavi yanıtı olasılığının arttığını göstermektedir. Başlangıç depresyon şiddeti ve uyku kalitesi bu modelde tedavi yanıtının anlamlı bir yordayıcısı olarak bulunmamıştır (p>0,05).

Yirmi beş dakikalık zaman tahmini hata ölçütü ile kurulan lojistik regresyon modelinde ise modelin genel uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve zaman algısı ölçütü tedavi yanıtı ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tedaviye dirençli depresyon tanısı almış hastalarda aiTBS tedavisiyle zaman algısı, uyku kalitesi ve depresyon tedavisine yanıt arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Literatürde hem aiTBS hem de uyku kalitesinin depresyon ile bağları sıkça araştırılsa da zaman algısının nöromodülasyon yöntemleri ile değişimi ve uyku kalitesi ile ilişkisi üzerine bir çalışmaya bizim araştırmamıza göre rastlanmamıştır. Araştırmamıza tedaviye dirençli depresyon tanısı alarak, TMU birimine konsülte edilmiş ve standart bir aiTBS protokolü izlenen 41 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın verileri tedaviyi tamamlamış 38 hasta üzerinden tamamlanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

5.1. KATILIMCILARIN SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN LİTERATÜRLE KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza katılan hastaların büyük çoğunluğu (%71,1) kadın katılımcılardan oluşmaktadır. Bu orana bakıldığında hem ülkemizden hem de dünyadan farklı nöromodülasyon çalışmaları için kadın çoğunluğunun bir benzeri olduğu görülmektedir (168,169). Aynı şekilde majör depresif bozukluk ve tedaviye dirençli depresyon için yapılan epidemiyoloji çalışmaları da kadınların erkeklere oranla daha yüksek oranda tanı aldığını göstermektedir (23,170).

Medeni durum açısından örneklemin yaklaşık yarısının evli, yarısının bekar bireylerden oluşması ve %7,9 oranında boşanmış katılımcının bulunması, daha önce depresyon örneklemlerinde yapılan klinik çalışmalarla uyumludur (170). Evli olmanın depresyon gelişimi açısından koruyucu olduğu bilinmekle birlikte, bu koruyucu etkinin evlilik durumu kadar ilişki kalitesi ve stres düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik örneklemlerde evli bireylerin önemli bir kısmının, artmış kişilerarası stres ve bakım yükü gibi etmenler nedeniyle depresif belirtiler gösterebildiği bildirilmiştir. Ayrıca evli bireylerin tedaviye yönlendirilme ve sağlık hizmetlerine başvuru olasılığının daha yüksek olması, klinik çalışmalarda evli bireylerin temsil oranını artıran bir diğer etken olabilir. Çalışmamızdaki medeni durum dağılımı, evliliğin depresyon üzerindeki etkisinin tek başına belirleyici olmaktan farklı olarak ilişkisel ve bağlamsal faktörler üzerinden şekillendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda eğitim durumu açısından örneklemin %23,7'sinin ilköğretim, %28,9'unun lise, %34,2'sinin üniversite ve %13,2'sinin yüksek lisans ve üzeri eğitime sahip olduğu görülmüştür. Depresyon epidemiyolojisinde daha düşük eğitim düzeyinin depresyon prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, klinik örneklemlerde üniversite mezunlarının oranının görece yüksek bulunması sık karşılaşılan bir durumdur. Bunun olası nedenlerinden biri, eğitim düzeyi arttıkça ruhsal belirtilerin fark edilmesi, yardım arama davranışı ve uzman tedavisine erişimin artmasıdır. Nitekim daha önce yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerin ruh sağlığı hizmetlerine başvuru olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (171). Çalışmamızdaki eğitim durumu dağılımı, depresyon riski dışında klinik başvuru ve tedaviye erişim örüntülerini yansıtıyor olabilir.

Çalışma durumuna göre değerlendirildiğinde örneklemimizin yaklaşık üçte biri aktif olarak çalışmakta, üçte ikisi ise çalışmamaktadır. Çalışma geçmişlerine bakıldığında ise üçte bir grubun geçmişte çalıştığı, üçte bir grubun ise hiç çalışmadığı belirlenmiştir. İşsizlik ve çalışma yaşamından uzak kalmanın depresyon gelişimi ve sürdürülmesi ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, klinik örneklemlerde aktif olarak çalışmayan bireylerin daha yüksek oranlarda temsil edilmesi sık karşılaşılan bir bulgudur. Depresyonun işlevsellik, motivasyon ve bilişsel performans üzerindeki olumsuz etkileri, bireylerin çalışma yaşamından çekilmesine veya iş sürekliliğini sürdürememesine yol açabilmektedir. Ayrıca işsiz veya çalışmayan bireylerde, günlük yapılandırmanın azalması ve ekonomik stresin artması depresif belirtileri ağırlaştırarak klinik başvuru olasılığını artırabilmektedir (172). Öte yandan, çalışma geçmişine sahip ancak halihazırda çalışmayan bireylerin önemli bir oran oluşturması, depresyonun zaman içinde işlevsellik kaybı ile seyreden bir tablo olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızdaki çalışma durumu ve çalışma geçmişi dağılımı, depresyonun sosyal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkilerini yansıtan beklenen bir klinik örüntü olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda katılımcıların büyük bir kısmının ailesiyle yaşadığı ve örneklemin ağırlıklı olarak düşük–orta gelir düzeyinden oluştuğu görülmüştür. Düşük gelir düzeyinin depresyon için bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte, klinik

örneklemlerde bu durum aynı zamanda artmış ekonomik stres, işlevsellik kaybı ve bakım ihtiyacı ile ilişkili bir seçilim etkisini yansıtabilir. Benzer şekilde, ailesiyle yaşama durumu her zaman artmış sosyal destek anlamına gelmemekte; özellikle klinik başvuru örneklemlerinde bağımlılık, kişilerarası stres ve işlevsellikte azalma ile görülebilmektedir (173). Bulgularımıza göre çalışmamızdaki yaşam tarzı ve gelir dağılımı, depresyonun sosyoekonomik koşullar ve klinik başvuru örüntüleriyle olan ilişkisini yansıtan beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Örneklemde %60'ın üzerindeki sigara kullanımı ve %30'a yaklaşan alkol kullanımı bildirilmiştir. Sigara ve alkol kullanımının majör depresif bozukluk ile ilişkisi daha önce çok kez çalışılmıştır. 2016 yılında yayınlanmış bir meta analiz sigara kullanımının depresyonu artırdığını, depresyonda sigara kullanımı artışının da semptomlar üzerinde kontrol sağlama çabası olarak artırdığını ve bu ilişkinin çift yönlü doğasını göstermiştir (174). Alkol kullanımı ise yine depresyon için sıklıkla görülen bir risk faktörü olarak öne çıkar. Çalışmamızda saptanan örneklemimiz bu açıdan klinik çalışmalarla uyumludur (175). Eşlik eden en az bir tıbbi hastalığı olan hastalar ise örneklemin yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır. Bu bulgu da depresyonun endokrin, kardiyolojik, gastrointestinal ve nörolojik hastalıklarla bağlantılı olduğunu gösteren daha önceki çalışmalarla uyumludur (176).

Çalışmamızdaki klinik örneklem, uzun hastalık süresi (ortalama 12 yıl), erken depresyon başlangıç yaşı ve birden fazla geçirilmiş depresif atak öyküsü ile belirgin kronisite özellikleri göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen grubun yaklaşık dörtte birinin daha önce psikiyatrik yatışı olmuştur, %15,8'i daha önce TMU tedavisi almış, %10,5'ine daha önce EKT uygulanmıştır. İntihar öyküsü ve kendine zarar verici davranış oranlarının klinik örneklemlerle uyumlu düzeylerde bulunması, duygudurum bozukluklarının klinik ciddiyetini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün yüksek oranda saptanması, genetik ve ailesel yatkınlığın örneklemimizde belirgin olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak bu klinik dağılım, daha önceki nöromodülasyon çalışmalarıyla uyumlu olarak kronik ve tekrarlayıcı depresyon özellikleri gösteren, ancak ileri düzey biyolojik tedavilere sınırlı oranda maruz kalmış bir hasta grubunu temsil ettiğini ortaya koymaktadır (177).

5.2. TEDAVİ BAŞLANGICINDA DEPRESYON ŞİDDETİ İLE DİĞER ÖLÇEKLERİN İLİŞKİSİ

Bulgularda depresyon şiddetinin, anksiyete ölçümleriyle orta–yüksek düzeyde pozitif ilişkiler gösterdiği saptanmıştır (HAM-A Psişik: r=0,460; HAM-A Somatik: r=0,424; HAM-A Toplam: r=0,536; tümü p<0,05). Bu örüntü, depresyonda "anksiyöz depresyon" alt tipinin klinikte ne kadar sık olduğunu ve depresyon şiddeti arttıkça anksiyete yükünün de belirgin biçimde arttığını gösteren geniş literatürle uyumludur. Özellikle STAR*D çalışmasında da tanımlanan anksiyeteli depresyon yaklaşımı, depresyon şiddeti ile anksiyete bileşenlerinin birlikte yükseldiğini ve bunun klinik gidiş/sonuçlarla ilişkili olabileceğini vurgular (178). Ayrıca klinik depresyon örneklemlerinde HAM-D ile HAM-A arasındaki ilişkinin çeşitli analizlerle gösterildiği çalışmalar da bu birlikteliğin ölçek düzeyinde beklenen bir bulgu olduğunu destekler (179).

Buna karşılık HAM-D puanları ile PUKİ arasındaki ilişki zayıf ve istatistiksel olarak anlamsız sınırda (r=0,238, p=0,150) kalmıştır. Depresyonda uyku bozukluklarının görülme sıklığı ve önemi uzun süredir iyi bilinen bir klinik görüngüdür ancak çalışmamızda bu ilişki lineer ve güçlü bir şekilde saptanmamıştır. Literatürde çok sıklıkla PUKİ ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyonlar bildirilirken nadiren anlamsız ilişki bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (180). Bu durum, örneklemin tedaviye dirençli depresyon hastalarından oluşması nedeniyle uyku alanının depresyon şiddetinden görece bağımsız bir boyut olarak davranmasıyla ilişkili olabilir. TDD örnekleminde melankolik/atipik özellikler, anksiyöz belirtiler ve olası karma özellikler gibi klinik alt tip heterojenliği, insomnia ve hipersomnia fenotiplerinin aynı toplam puan altında toplanmasına yol açarak doğrusal ilişkiyi maskelemiş olabilir. Ayrıca TDD'de sık görülen ve örneklemimizde de mevcut olan çoklu psikotrop tedavi rejimleri (sedatif antidepresanlar, sedatif etkili antipsikotikler) uyku kalitesini depresyon şiddetinden bağımsız biçimde etkileyerek korelasyonun zayıflamasına katkıda bulunmuş olabilir. Son olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle (r=0,238) küçük-orta düzeydeki bir ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması olasıdır.

Son olarak, HAM-A alt boyutlarının PUKİ ile ilişkisinin zayıf olması (psişik anksiyete–PUKİ negatif ama anlamsız; somatik anksiyete–PUKİ düşük ama anlamlı) klinik olarak anlaşılabilir bir desen sunar: uyku kalitesini daha çok fizyolojik hipervijilans/somatik yük etkileyebilirken, psikolojik anksiyete boyutu bazı örneklemlerde aynı ölçüde yansımayabilir. Bu, depresyon-anksiyete-uyku üçlüsünde ilişkilerin tek bir eksende değil, belirti kümeleri üzerinden farklılaştığına işaret eden güncel semptom-ağ (symptom network) yaklaşımlarıyla da uyumludur (181).

5.3. TEDAVİ BAŞLANGICINDA ZAMAN ALGISI GÖREVLERİ İLE DİĞER ÖLÇEKLERİN İLİŞKİSİ

Çalışmamızda tedavi başlangıcında zaman tahmini görevlerinden elde edilen göreli mutlak hata (GMH) ve göreli yönlü hata (GYH) ölçütlerinin depresyon, anksiyete ve uyku kalitesi puanlarıyla ilişkileri incelendiğinde, genel örüntü iki önemli noktaya işaret etmektedir: GMH ölçütleri (hata büyüklüğü) klinik ölçeklerle ilişkilenmemiştir ve klinik değişkenlerle anlamlı ilişkiler daha çok GYH düzeyinde ve özellikle daha uzun süre koşullarında ortaya çıkmıştır.

Anlamlı korelasyonların neredeyse tamamı GYH üzerinden görülmektedir. Özellikle 19 sn, 87 sn ve 25 dk gibi daha uzun aralıklarda HAM-A somatik ve HAM-A toplam puanlarının GYH ile pozitif ilişkilendiği dikkat çekmektedir. Buna karşın kısa sürelerde (2 sn, 7 sn) GYH ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki görülmemektedir. Bu seçici desen, zaman algısının klinik belirtilerle ilişkisinin genel doğruluk yerine, sistematik bir yanlılık düzeyinde daha duyarlı yakalanabildiğini düşündürür. Zaman algısı literatüründe duygulanımın zaman yargılarını etkilemesi çoğunlukla iki mekanizma üzerinden tartışılmaktadır. Arousal/pacemaker etkisi (içsel saatin hızlanmasının zaman tahmininde daha uzun tahminler yaratması) ve dikkat etkisi. Bu ayrım, hata büyüklüğünden çok yönlü hatanın klinik durumlarla ilişkilenmesini açıklamak için önemli bir metodolojik zemin oluşturmaktadır.

Anksiyete ile zaman algısının değişimiyle ilgili bulgular genellikle kaygı, korku gibi duyguların zaman tahminini uzattığı yönündedir (182). 2017'de yayınlanmış zaman algısının duygu modülasyonu üzerine yazılmış derlemesinde Lake ve arkadaşları duyguların zaman algısını nasıl etkilediğinin literatürde yetersiz çalışıldığını

göstermektedir (183). Yazarlar duygu ve zaman algısı arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğini savunur, örneğin Pomares ve arkadaşları bireyleri acı verici bir olayın süresi konusunda yanıltmanın, acının algılanan yoğunluğunu değiştirdiğini göstermiştir (184). Bu nedenle bizim çalışmamızda gösterilen anksiyete şiddetinin artmasıyla özellikle uzun görevlerde zaman tahmininde yanlılık arasında pozitif korelasyon çift yönlü bir etkiyle ortaya çıkmış olabilir.

Özellikle somatik alt boyut ile daha tutarlı ilişkiler saptanması, bedensel bileşeninin (çarpıntı, gerginlik, vejetatif belirtiler) zaman yanlılığını sürükleyen ana etmen olabileceğini düşündürür. Nitekim deneysel ve kuramsal literatürde artmış fizyolojik uyarılmanın içsel saati hızlandırarak sürelerin daha uzun algılanmasına yol açabileceği sıkça vurgulanır (185). Ayrıca zaman algısı ve duygu ilişkisini inceleyen tehdit beklentisi çalışmalarında, bekleyiş sırasında zamanın daha uzun algılanması gibi yanlılıkların arttığı ve bunun anksiyete düzeyiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (186). Bu bulgular, tedavi başlangıcında anksiyete yükü (özellikle somatik bileşen) arttıkça zaman tahmininin ne kadar yanlış olduğundan çok, hangi yöne sistematik kaydığı üzerinden farklılaştığını düşündürmektedir.

Depresyon şiddeti ve zaman tahmini ile anlamlı korelasyonlar saptanamaması ise TDD örnekleminin depresyon şiddeti dağılımını çok dar bir aralığa çekmesi ile açıklanabilir. Ayrıca eşlik eden kaygının belirgin bir korelasyon göstermesi depresyon-zaman ilişkisini maskelemiş olabilir. PUKİ ile hem GMH hem GYH arasında belirgin ilişki görülmemesi, uyku bozulmasının zaman tahmini üzerindeki etkisinin doğrudan olmamasından kaynaklanabilir. Uyku bozukluğu, zamanı hissetmeden çok dikkat sürdürme, uyanıklık dalgalanması, psikomotor hız gibi ara mekanizmalar üzerinden zaman performansını etkileyebilir; bu da basit korelasyonlarda ilişkiyi zayıflatır.

Zaman yeniden üretimi (ZYÜ) görevlerine ait korelasyonlar incelendiğinde, klinik ölçeklerle olan ilişkilerin genel olarak sınırlı olduğu, ancak orta–uzun süre koşulunda (38 sn) seçici bir örüntü ortaya çıktığı görülmektedir. Özellikle ZYÜ 38 sn – göreli mutlak hata (GMH) ile HAM-A somatik puanları arasındaki anlamlı pozitif ilişki ($r=0,383$; $p=0,018$), somatik anksiyete düzeyi arttıkça zaman yeniden üretimindeki hata büyüklüğünün arttığını düşündürmektedir. Bu bulgu, zaman yeniden

üretiminin belirli süre aralıklarında artan bilişsel yük ve içsel uyarılma düzeyine daha duyarlı hale gelebileceğini göstermektedir. Kısa süreli koşullarda ilişkilerin zayıf kalması, bu görevlerin daha otomatik süreçlere dayanmasıyla açıklanabilir. Zaman üretimi görevlerinde ise tüm süre koşullarında klinik ölçeklerle anlamlı ilişki saptanmamış olması, zaman üretiminin klinik değişkenlerden görece daha az etkilenen, daha otomatik zamanlama mekanizmalarına dayalı bir süreç olabileceğini düşündürmektedir.

5.4. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞİŞKENLER İLE DEPRESYON-ANKSİYETE ŞİDDETİ VE PUAN DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sosyodemografik ve klinik değişkenlerle çalışmanın başlangıcında ölçülen depresyon ve anksiyete şiddetleri arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde ölçülen tedavi öncesi-sonrası değişim puanlarında da (ΔHAM-D, ΔHAM-A) sosyodemografik ve klinik değişkenler ile anlamlı bir farklılık ve korelasyon saptanmamıştır. Literatürde bazı sosyodemografik değişkenlerin depresyon şiddetiyle ilişkilerini gösteren çalışmalar olsa da veriler genellikle tutarsızdır (187,188). Özellikle depresyon şiddetinin giderek artmasıyla çoğu sosyodemografik değişkenin anlamlılığının kaybolduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (189). Bu çerçeveden de değerlendirildiğinde örneklemimizin genellikle şiddetli depresif semptomları olan hastalardan oluştuğu düşünüldüğünde sosyodemografik değişkenlerin önemini azaltmış olabilir. Aynı zamanda örneklem büyüklüğünün sınırlı olması da anlamlı çıkabilecek sonuçları kısıtlamış olabilir.

Depresyon ve anksiyete puanlarındaki değişimle yapılan analizlerde de yaş, cinsiyet, meslek, çalışma durumu gibi değişkenlerle anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, tedaviyle ortaya çıkan semptom değişiminin bireyin temel sosyodemografik özelliklerinden farklı olarak daha homojen ve transdiagnostik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle klinik örneklemlerde, depresyon ve anksiyete şiddeti belirli bir eşik düzeyinin üzerine çıktığında, sosyodemografik değişkenlerin ayırt edici etkisinin azaldığı ve semptom örüntülerinin daha benzer bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda gözlenen sonuçlar, başlangıçtaki yüksek semptom yükünün gruplar arası farklılaşmayı maskelemiş olabileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Ayrıca, kullanılan ölçeklerin toplam puanlara dayalı olması, semptomların niteliksel farklılıklarını ve bireysel belirti örüntülerini yeterince yansıtamamış olabilir. Depresyonun heterojen doğası göz önüne alındığında, sosyodemografik ya da klinik değişkenlerle ilişkilerin daha çok belirli belirti kümeleri veya alt boyutlar düzeyinde ortaya çıkabileceği; toplam şiddet puanları üzerinden yapılan analizlerde bu ilişkilerin görünmez hale gelebileceği düşünülmektedir (190). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda saptanan anlamlı farkların yokluğu, bu değişkenlerin gerçekten etkisiz olması yerine etkilerinin daha karmaşık ve dolaylı yapıda olabileceğine işaret ediyor olabilir.

Son olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve çalışma grubunun klinik açıdan görece homojen bir şiddet düzeyine sahip olması, istatistiksel gücü azaltarak küçük etki büyüklüklerinin saptanmasını güçleştirmiş olabilir. Bununla birlikte, elde edilen sonuçlar, hem başlangıç depresyon ve anksiyete şiddeti hem de tedaviyle ilişkili puan değişimlerinin, temel sosyodemografik ve klinik özelliklerden bağımsız olarak değerlendirilebileceğini göstermesi açısından önemlidir ve bulguların klinik genellenebilirliğini destekleyen bir yön olarak da ele alınabilir.

5.5. aiTBS TEDAVİSİNİN DEPRESYON, ANKSİYETE VE UYKU KALİTESİ PUANLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmada uygulanan aiTBS protokolünün depresif belirtiler üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında depresyon şiddetinde istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir azalma saptanmıştır. Özellikle HAM-D toplam puanlarında gözlenen belirgin düşüş ($p<0,001$), aiTBS'nin majör depresif bozuklukta etkili bir nöromodülasyon yöntemi olduğunu desteklemektedir. Elde edilen yanıt (%52,6) ve remisyon (%34,2) oranları, literatürde iTBS'nin standart yüksek frekanslı rTMS protokollerine klinik etkinlik açısından en az eşdeğer olduğunu gösteren randomize ve non-inferiority çalışmalarla uyumludur (16,191). Ayrıca, iTBS'nin daha kısa uygulama süresine rağmen hem aynı yan etki profili ve güvenliği, hem de benzer antidepresan etki göstermesi, bu yöntemin klinik uygulanabilirliğini artıran önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. Hızlandırılmış ve yoğunlaştırılmış iTBS protokollerinin depresif belirtilerde hızlı ve güçlü bir iyileşme

sağladığını bildiren çalışmalar da mevcut bulguların nörobiyolojik ve klinik bağlamda tutarlılığını desteklemektedir.

Bu çalışmada aiTBS sonrasında HAM-A toplam puanlarında ve hem psişik hem somatik alt boyutlarda anlamlı azalma gözlenmesi ($p<0,001$), aiTBS'nin yalnızca depresif duygudurum bileşenlerine değil, depresyona sıklıkla eşlik eden anksiyete yüküne de etki edebildiğine işaret etmektedir. Klinik açıdan bu bulgu iki nedenle anlamlıdır. Birincisi, tedaviye dirençli depresyonda anksiyete belirtileri sıklıkla daha ağır seyretmekte ve kötü prognozla ilişkilenebilmektedir; dolayısıyla anksiyete bileşenindeki düzelme, genel yanıtın "salt depresyon puanı" ile sınırlı olmadığını düşündürür. İkincisi, iTBS'nin hedeflediği sol DLPFK'nin yalnızca duygudurum düzenleme ağlarıyla değil, korku/stres devreleri ve top-down kontrol mekanizmalarıyla da ilişkili olması, anksiyete semptomlarında eşlik eden iyileşmeyi nörobiyolojik olarak makul kılar (192). Literatürde de theta burst uyarımla yapılan çalışmalarda anksiyete skorlarında benzer şekilde anlamlı düşüşler gösterilmiştir (193). Çalışmamızda da katılımcıların depresyon şiddetlerinde azalma saptanırken, anksiyete şiddetlerinde de azalma saptanması literatürle uyumludur.

Hipotez 3'te öne sürüldüğü üzere aiTBS tedavisinin uyku kalitesi skorlarında anlamlı düzeyde bir azalma göstereceği varsayımı bulgularımızla doğrulanmıştır. Uyku alanında, PUKİ toplam puanında ve birden çok alt bileşende (öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu) tedavi sonrasında anlamlı iyileşme görülmesi ($p<0,001$), aiTBS'nin klinik etkisinin yalnız depresif çekirdek belirtiler ile sınırlı olmadığını; uyku-uyanıklık ve gündüz işlevselliği gibi depresyonun sürdürülmesinde kritik alanlara da uzanabildiğini göstermektedir. Bu bulgu yine alandaki literatürle tutarlıdır: rTMS'nin öznel uyku kalitesini PUKİ üzerinden iyileştirebildiğini gösteren meta-analitik kanıtlar vardır ve depresif duygudurum düzeyi yüksek gruplarda PUKİ'de anlamlı düzelme rapor edilmiştir (194).

Öte yandan, uyku ilacı kullanımı alt bileşeninde anlamlı değişim saptanmaması ($p=0,094$) da klinik açıdan anlaşılır bir örüntü sunar: farmakolojik uyku ajanları çoğu zaman daha yavaş değişen, hekim/ hasta tercihleri ve alışkanlıklarla şekillenen bir alan olduğundan, semptomlar düzelmeye başlasa bile kısa dönemde doz azaltımı/ kesilmesi

gerçekleşmeyebilir. Bu durum, aiTBS'nin uykuya ilişkin "öznel deneyim" ve "gündüz işlev" üzerindeki etkilerinin daha erken ortaya çıkabileceği; ilaç kullanımının ise daha geç dönemde değişebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca hızlandırılmış TBS protokollerinin insomnia şiddeti ve uyku kalitesinde iyileşme sağlayabildiğini inceleyen çalışmalar da akselere yaklaşımların uyku alanında klinik kazanım oluşturabileceğini desteklemektedir (150).

Son olarak, uyku kalitesindeki iyileşmenin depresyon/anksiyete belirtilerindeki düzelmeye paralel seyretmesi, iki yönlü mekanizmalara işaret edebilir: bir yandan semptom yükünün azalması uyarılmayı düşürerek uykuya geçiş ve sürekliliği kolaylaştırabilir; diğer yandan uyku bütünlüğündeki artış gündüz emosyonel regülasyonu güçlendirerek tedavi yanıtını destekleyebilir.

5.6. aiTBS TEDAVİSİNİN ZAMAN ALGISI GÖREVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmamızda zaman algısı görevleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, aiTBS sonrasında zamanlamaya ilişkin performansın özellikle saniyeler–dakikalar aralığında ve uzun süre koşullarında anlamlı düzeyde değiştiği görülmüştür. Bulguların örüntüsü, depresyonda sık bildirilen "zamanın ağırlaşması" fenomeninin davranışsal ölçümlerde her zaman tek tip bir bozulma şeklinde yakalanmadığını; bunun yerine görev türüne ve süre uzunluğuna duyarlı bir değişkenlik gösterdiğini düşündürmektedir. Thönes ve Oberfeld'in meta-analizi depresyonda öznel zaman akışında orta düzey etki olduğunu; ancak zaman algısı görevlerinde tutarlı bir bozulma saptanmadığını bildirmiştir (21). Bulgularımızın bu meta analizden daha tutarlı sonuçlar ortaya koymasının birkaç nedeni olabilir. Örneğin depresyonda zaman algısı çalışmalarına bakıldığında örneklem seçiminin MDB tanılı hastalardan oluştuğu görülür ancak çalışmamızdaki örneklem TDD tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Literatürde daha önce TDD tanılı grupta zaman algısını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Son yıllarda yapılan intihar düşüncesi ya da girişimi olan MDB hastalarının, olmayanlara kıyasla zaman algısında bozulmanın daha belirgin olduğunu raporlayan bir çalışma da bildirilmiştir (74). Daha şiddetli depresif semptomları olan ve bilişsel etkilenmesi daha belirgin olan bu grup, MDB tanılı bireylerden daha homojen sonuçlar vermiş olabilir.

Zaman tahmini görevlerinde (7 sn, 19 sn, 87 sn ve 25 dk) aiTBS sonrasında tahminlerin hedef süreye yaklaştığı; zaman üretimi görevlerinde ise (9 sn, 13 sn, 33 sn ve 109 sn) üretim sürelerinin uzayarak hedefe yaklaştığı görülmüştür. Bu örüntü, literatürde depresyonda sıkça tanımlanan "overestimation" (zamanı olduğundan uzun tahmin etme) ve "underproduction" (hedef süreden daha kısa üretme) eğiliminin tedavi sonrası zayıfladığını düşündürmektedir. Depresyon çalışmalarında bu patern her zaman tutarlı biçimde gösterilememiştir; ancak bu durumun büyük ölçüde örneklemlerin klinik heterojenliğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

Çalışmamızdaki örneklemin tedavi öncesi dönemde zaman tahmininde daha uzun tahminler yapma ve zaman üretiminde daha kısa üretimler yapma eğilimi göstermesi TDD'nin bilişsel şiddeti ile uyumlu görünmektedir. Tedavi sonrasında bu paternin hedef süreye doğru normalleşmesi, zaman algısındaki bozulmanın sabit bir özellik olmaktansa, tedaviyle modüle edilebilen bir durum olabileceğini düşündürmektedir.

Zaman yeniden üretimi görevlerinde kısa ve orta sürelerde anlamlı değişim saptanmaması, buna karşın daha uzun sürelerde (38 sn ve 68 sn) belirgin iyileşme görülmesi, zaman algısının çok bileşenli doğasını vurgulamaktadır. Yeniden üretim görevleri, süre kodlamasının yanı sıra çalışma belleği, dikkat sürdürme ve motor başlatma–sonlandırma süreçlerini birlikte gerektirdiğinden, bilişsel yük arttıkça prefrontal kontrol ağlarının rolü daha belirgin hale gelmektedir. TDD'de bu ağların daha fazla etkilenmiş olması, tedavi etkisinin özellikle uzun süreli ve yüksek yük gerektiren koşullarda ortaya çıkmasını açıklayabilir.

Bu bulgu, depresyonda zaman algısına ilişkin literatürdeki tutarsız sonuçlara da dolaylı bir yanıt sunmaktadır: Klinik olarak daha heterojen ve bilişsel etkilenimi görece hafif örneklemlerde, kısa süreli görevler değişimi yakalamak için yeterli olmayabilir. Buna karşın, TDD gibi daha ağır ve bilişsel olarak daha etkilenmiş gruplarda, özellikle uzun süreli görevler daha duyarlı göstergeler sunabilir.

AiTBS'nin depresyonda daha hızlı klinik yanıt sağlayabileceğine dair güncel çalışmalar ve derlemeler mevcuttur; bizim örneklemimizde gözlenen zaman algısı değişimleri, aiTBS'nin yalnız semptom skorlarında değil, semptomlarla ilişkili

olabilecek bilişsel/zamanlama alanlarında da ölçülebilir karşılıkları olabileceğini düşündürmektedir (195). Ancak literatürde aiTBS'nin doğrudan zaman algısı görevlerine etkisini sistematik biçimde inceleyen çalışmalar sınırlı olduğundan, bu bulguların "öncü" nitelikte değerlendirilmesi ve daha büyük örneklemlerle doğrulanması önemlidir.

5.7. aiTBS TEDAVİSİNİN ZAMAN ALGISI GÖREVLERİNDE GÖRELİ MUTLAK HATA ÜZERİNE ETKİSİ

Hipotez 1'de öne sürülen aiTBS tedavisi sonrası GMH skorlarında anlamlı bir azalma saptanacağı varsayımı da çalışmamızdaki zaman algısı görevleri için doğrulanmıştır. Tedavi sonrası zaman algısı görevlerinin büyük çoğunluğunda göreli mutlak hata değerlerinde anlamlı azalma saptanması, nöromodülasyon tedavilerinin sadece duygudurum belirtileri üzerinde değil, zamanlama doğruluğu (temporal biliş) gibi nörokognitif fonksiyonlar üzerinde de ölçülebilir düzeyde bir iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir. Depresyonda zaman algısı üzerine yapılan çalışmalar sıklıkla 2 farklı uçta sonuçlar sunarlar. Bir tarafta depresyonda zaman yavaşlamasının objektif sonuçlarını raporlayan ekipler varken, diğer yanda bu etkinin tespit edilemeyecek düzeyde olduğunu savunan ekipler vardır (196,197). Ancak daha önce tartışıldığı üzere yapılan çalışmalarda sıklıkla depresyonun heterojen kliniği göz ardı edilmektedir ve daha şiddetli belirtileri olan gruplarda zaman algısındaki etkilenmenin daha belirgin olduğuna dair çalışmalar vardır (198). Bu çerçevede yalnızca tedaviye dirençli depresyon tanılı hastalardan oluşan örneklem aiTBS sonrası GMH açısından daha net ve yaygın bir düzelme yakalanmasını açıklayabilir.

Daha önce de çok kez kanıtlandığı üzere manyetik uyarım tedavileri özellikle sol DLPFK üzerine uygulandığında depresyon semptomları üzerine etkilidir. Bizim çalışmamızda da gösterildiği üzere HAM-D skorları aiTBS tedavisiyle anlamlı bir şekilde azalmıştır. Literatürde depresyonun tedavi edilmesi ile zaman algısının nasıl değiştiği ise çok az çalışılmış bir alandır. 1974 yılında 10 hastalık küçük bir örneklemde antidepresan tedaviyle zaman algısının nasıl değiştiğini araştıran Edelstein hastalarının ilk ölçümlerinde zamanı olduğundan uzun tahmin ettiğini, tedavi sonunda ise zaman algılarının da düzeldiğini raporlamıştır (199). Yine başka bir çalışmada Kitamura ve arkadaşları 23 depresif hasta ile sağlıklı kontrolleri 2 haftalık

aralıklarla 3 defa zaman algısı testlerinin verilerini incelemişlerdir, özellikle kısa zaman aralıklarında sapmaların giderek yakınsadığı gösterilmiştir (200). Bu iki çalışma haricinde depresyonun seyrinde zaman algısının nasıl etkilendiğini gösteren, özellikle nöromodülasyon tedavileriyle etkilerini ölçen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu bilgiler ışığında GMH düzelmesi iki farklı şekilde yorumlanabilir; ilki klinik iyileşmenin sağlandığı durumlarda temporal iyileşmenin de sağlanması, ikincisi ise daha önceki çalışmalarda da belirtilmiş olan alışma (pratik) etkisi. Ancak çalışmamızda 3 farklı zaman algısı görevi kullanılması, birden çok ölçüm yapılması, hastalara ilk ölçüm öncesi testin uygulandığı programla tekrarlı pratiklerin yaptırılması aiTBS tedavisinin zamanlama ağlarını da modüle eden bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak nörobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde zaman algısı DLPFK, bazal ganglionlar, serebellum, insula ve anterior singulat korteks gibi çok karmaşık ve yaygın beyin ağlarının koordinasyonuna ihtiyaç duyar. DLPFK'in zamanın algılanmasındaki kritik önemi nöromodülasyon yöntemleriyle de gösterilmiştir, örneğin Koch ve arkadaşları DLPFK üzerinde manyetik uyarım ile sanal bir lezyon oluşturduklarında zamanın olduğundan kısa tahmin edildiğini raporlamışlardır (15). Aynı şekilde DLPFK'yı hedef alan aiTBS tedavisinin yürütücü işlev, dikkat gibi alanlarda iyileşme sağlayarak temporal hatayı azaltabileceği düşünülebilir. Ayriyeten zaman algısında non-invaziv beyin uyarımı yöntemlerini inceleyen bir derlemede de uyarımın zamansal işlemlemeyi etkileyebileceği, ağ düzeyinde bir mekanizmayla açıklamanın gerekliliği vurgulanır (201). Son olarak nöromodülasyonun TDD hastalarında seçici bazı bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğine yönelik kanıtlar da mevcuttur (202). Bu nedenle aiTBS tedavisinin sadece depresif semptomları düzeltmekten ve alışma etkisinden değil; dikkat süreçlerine etkisinin, çalışma belleğinin yükünü azaltmasının, içsel zamanlayıcıyı daha stabil hale getirmesinin GMH azalmasında etkileri olabileceği düşünülmektedir.

5.8. aiTBS TEDAVİSİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARINDAKİ DEĞİŞİMLERİN İLİŞKİSİ

Çalışmamızda depresif semptomlardaki azalmanın, anksiyete semptomlarındaki azalma ile korele şekilde ilerlediği gösterilmiştir. Bu örüntü,

örneklemimizde depresyon ve anksiyete semptom kümelerinin klinik iyileşme sürecinde önemli ölçüde eş zamanlı hareket ettiğini düşündürmektedir. Anksiyete semptomlarının sıklıkla depresyona eşlik ettiği, hatta komorbid görülme oranlarının da yüksek olduğu daha önce çok kez gösterilmiştir. Bu alandaki literatürle uyumlu şekilde de nöromodülasyon tedavileri sonucunda depresif belirtilerdeki iyileşmenin, anksiyete belirtilerindeki iyileşme ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (203). Çalışmamızda saptadığımız bu bulgu literatürle uyumlu görünmektedir.

Uyku kalitesi açısından değerlendirildiğinde, depresif semptomlarda iyileşmenin uyku kalitesinde artışla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak anksiyete skorlarında değişimle korelasyonlarda değişimler mevcuttur, psişik alt boyut ve toplam skorda anlamlı bir korelasyon saptanamazken, somatik alt boyut ile orta büyüklükte bir pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Hem bazı korelasyonların kaybolması hem de uyku kalitesindeki değişimler ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkilerden daha zayıf bir korelasyon gücü saptanması uyku iyileşmesinin duygudurum düzelmesinden bağımsız hareket edebileceğine dair bir işaret olarak değerlendirilebilir. Literatürde uyku kalitesindeki iyileşmenin duygudurumdan bağımsız bir iyileşme gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (144). Ayriyeten uyku kalitesindeki düzelmenin depresyon semptomlarıyla korelasyon gösterdiği, uyku kalitesinde artış sağlayabilmenin TMU yanıtını güçlendirebileceğini bildiren büyük örneklemli çalışmalar da bildirilmiştir (204). Çalışmamızdaki uyku kalitesi puanlarındaki değişimleri de literatürdeki bu verilerle paralel sonuçlar bildirmektedir.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamızda uyku değişiminin depresyonla orta düzeyde ilişkili kalması ancak anksiyetenin özellikle psişik boyutuyla ilişki göstermemesi; TDD örnekleminde uyku bozulmalarının çok etmenli (ilaçlar, sedatif kullanımı, sirkadiyen ritim değişiklikleri, eşlik eden ağrı/bedensel yakınmalar, davranışsal faktörler) bir zeminde sürmesi ve nöromodülasyonun uyku üzerinde kısmen doğrudan etkilerinin olabilmesiyle açıklanabilir.

5.9. aiTBS TEDAVİSİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARI İLE ZAMAN ALGISI GÖREVLERİNDE GÖRELİ MUTLAK HATA DEĞİŞİMİ İLİŞKİSİ

Çalışmada zaman algısı görevlerine ait göreli mutlak hata değişimleri (ΔGMH) ile klinik ölçeklerdeki değişimler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, zaman algısındaki iyileşmenin klinik belirtilerdeki düzelmeyle her koşulda paralel seyretmediği, ancak belirli görev türleri ve süre aralıklarında seçici ve anlamlı ilişkiler ortaya çıktığı görülmektedir. Bu sonuç temelde depresyonda görülen zaman algısının kötüleşme derecesinin yalnızca semptom şiddetiyle değil, bilişsel ağların etkililiği, dikkat sürdürme ve içsel zamanlama mekanizmalarının bütünleşik fonksiyonuyla belirlendiğini düşündürmektedir.

Zaman tahmini görevlerinde orta-uzun zaman aralığında (87 sn) depresyon şiddetindeki değişim ile anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Diğer tüm korelasyonların anlamsız saptanması zamanlama doğruluğu gibi kompleks bir nörobilişsel işlevin sadece depresyon, kaygı ya da uyku kalitesi değil daha karmaşık mekanizmaların devreye girdiğini düşündürmektedir. Aynı şekilde sonuçlarımız depresyon yanıtının zaman algısı ağlarının doğrudan tamiri ile birebir örtüşmediğini göstermektedir. Literatürde TMU tedavisi ile bilişsel yan etkiler görülmediği, aksine bilişsel olarak potansiyel faydaları olabileceğine dair çalışmalar vardır (195). Türkiye'de yürütülmüş randomize kontrollü bir çalışmada da TMU tedavisi sonrası plasebo grubuna göre aktif TMU tedavisi alan grubun tedavi sonrası bazı performans testlerinde daha iyi sonuçlar aldığı gösterilmiştir (205). Bu çalışmaların sonuçlarıyla da zaman algısı gibi kompleks bir nörobilişsel işlevin depresyondaki iyileşmeden bağımsız olarak aiTBS sonrası daha iyi sonuçlara yol açabileceği düşünülebilir.

Zaman üretimi görevlerinde ise yine çoğu korelasyonda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Sadece 9 saniyelik ölçümde psişik alt skoru, toplam anksiyete ve uyku kalitesi değişimi ile negatif korelasyonlar saptanmıştır. Bu anlamlı korelasyonun kaygının azalması ve uyku kalitesinin iyileşmesi ile 9 saniyelik kısa bir zaman aralığında içsel odaklanmayı azaltabileceği, bunun da performansı negatif etkileyeceği düşünülebilir. Yani anksiyetenin azalması çoğunlukla daha iyi bilişsel sonuçlar anlamına gelse bile, 9 saniyelik üretim görevi bu kazanımı doğrusal olarak yakalayamamış olabilir. Bunun dışında diğer tüm zaman aralıkları için zaman tahmini

görevlerinde olduğu gibi bu görevlerin semptom değişimleriyle değil, dikkat, motivasyon, içsel tempo, çalışma belleği gibi çok farklı ağ sistemleriyle etkileşimde olduğu düşünülebilir.

Yine zaman yeniden üretimi görevlerinde orta–uzun aralıklarda (örneğin 38 sn ve 68 sn) depresyon ve anksiyete değişimi ile ΔGMH arasındaki seçici ilişkiler, zaman algısının sadece birlikte düzelme değil, görev-özgü bilişsel bileşenlerle örtüşen yanıt profilleri verdiğini göstermektedir. Bulgularımız temporal işlevleri modüle eden ağların, duygudurum düzenlemesinden kısmen bağımsız çalışabileceğini veya farklı duyarlı parametrelerle etkileşime girebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak zaman algısı görevlerinin depresyon, anksiyete ya da uyku kalitesi gibi çalışmamızda izlenen farklı semptom alt tiplerinin değişimiyle karmaşık, göreve spesifik bazı korelasyonlar gösterdiği; ancak çoğu zaman algısı görevindeki değişimin depresyonun değişiminden bağımsız hareket eden bir yapı gösterebileceği görülmektedir. Bu da aiTBS tedavisinin yürütücü ağlar üzerindeki üst düzey kontrol işlemlerini, duygudurum değişiminden bağımsız da etkileyebildiğini düşündürmektedir. Bu yorum da literatürde bildirilen depresif bozukluklardaki bilişsel bozulmaların yalnızca affektif düzeyle değil, özellikle prefrontal korteks gibi yüksek düzey merkezler üzerinden etkili olabileceğini öne süren güncel nörobilimsel modellerle de tutarlıdır (206).

5.10. ZAMAN ALGISI ÖLÇÜTLERİNİN aiTBS TEDAVİ YANITINI YORDAMA POTANSİYELİ

Bu çalışmada, aiTBS tedavisine klinik yanıtı yordayan zaman algısı ölçütlerini belirlemek amacıyla yürütülen lojistik regresyon analizleri, zaman algısının yalnızca tedavi sonrası düzelme gösteren ikincil bir bilişsel alan değil, tedavi yanıtına ilişkin öngörücü bilgi taşıyabilecek bir özellik olabileceğini düşündüren önemli bulgular ortaya koymuştur. Özellikle 38 saniyelik zaman yeniden üretimi hata ölçütünün (ZYÜ 38 sn) tedavi yanıtını istatistiksel olarak anlamlı biçimde yordaması, zaman algısının belirli bileşenlerinin aiTBS yanıtı açısından ayrıştırıcı bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde anlamlılık sınırında kalan 87 saniyelik zaman tahmini

de potansiyel olarak daha büyük örneklemlerde test edilerek tedavi yanıtını yordayabilir.

Zaman yeniden üretimi görevleri, zaman tahmini ve zaman üretimi görevlerine kıyasla, yalnızca içsel zamanlayıcıya değil; aynı zamanda çalışma belleği, dikkat sürdürme ve yürütücü kontrol süreçlerine daha fazla bağımlıdır. Bu nedenle ZYÜ performansı, depresyonda sıklıkla etkilenen prefrontal-temelli bilişsel işlevlerin bütüncül bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, 38 saniyelik yeniden üretimde hatanın azalmasının tedavi yanıtı olasılığını artırması, aiTBS'nin hedeflediği dorsolateral prefrontal korteks ve ilişkili kontrol ağlarının tedaviye duyarlılığı ile uyumlu bir bulgu olarak yorumlanabilir. Literatürde de TMS tedavi yanıtının, yürütücü işlevler, dikkat kontrolü ve bilişsel esneklik gibi prefrontal işlevlerle ilişkili olabileceği; bu alanlardaki görece korunmuşluğun veya tedaviye duyarlılığın daha iyi klinik yanıtla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Nöromodülasyon tedavilerinin yanıtını öngörme çalışmaları, tekil ve tutarlı bir veri setinden çok, heterojen birçok bulguya işaret etmektedir. Yapılan derleme çalışmaları yaş, hastalık süresi, tedavi direncinin düzeyi, semptom örüntüsü gibi farklı özelliklerin kimi örneklemlerde anlamlı, kimi örneklemlerde anlamsız sonuçlar verdiğini belirtir (207). Sıklıkla vurgulanan kısıtlılıklardan biri de protokollerin heterojenliği, örneklem büyüklüğü ve çeşitliliğinin değişkenlik göstermesidir. Bu çerçevede bizim modellerimizde de başlangıç depresyon şiddeti ve uyku kalitesi gibi değişkenlerin anlamlı bir prediktör olarak bulunamaması literatürdeki kısıtlılıklarla açıklanabilir. Bu sosyodemografik verilerle açıklanmaya çalışılan prediktör özellikler son yıllarda yerini, EEG, manyetik rezonans görüntüleme, hatta metabolik görüntüleme gibi yollarla edinilen bireysel nöroanatomik yollara bırakmıştır. TBS üzerine prediktörleri inceleyen bir derleme çalışmasında ise yanıtı öngörebilmenin tek bir klinik değişken üzerinden açıklanmasının şu an için mümkün olmadığını, ancak EEG ilişkili parametrelerin ve frontal kortikal işlevlerin potansiyel önemini vurgulamıştır (208). Benzer şekilde sol DLPFK aktivitesinin başlangıçta daha yüksek olduğu hastaların tedavi yanıtını yordayabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur (209). Bu çerçevede zaman algısı görevlerindeki orta-uzun süreli yeniden üretim ve tahmin

görevleri, doğrudan bir biyobelirteç olmaktan öte, fronto-kortikal ağların işlevselliğine yönelik davranışsal bir veri sağlayan aday bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

İkinci hipotezde öne sürülen zaman algısındaki başarısızlığın ve uyku kalitesinin aiTBS yanıtını öngöreceği varsayımı bulgularımızda doğrulanmamıştır. Aksine zaman algısındaki GMH skorlarının daha düşük olmasının aiTBS yanıtını öngördüğü sonucuna ulaşılmıştır. Başlangıçta zaman algısındaki belirgin bozulmanın, depresyonla paylaşılan nörobiyolojik mekanizmalar üzerinden nöromodülasyon yanıtı için bir duyarlılık göstergesi olabileceği varsayılmıştı. Ancak elde edilen bulgular, tedavi yanıtının daha çok zaman algısının mutlak doğruluğunun korunmuş olmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu durum, aiTBS'nin antidepresan etkisinin, belirgin biçimde bozulmuş bilişsel sistemleri onarmak yerine, görece korunmuş fronto-kortikal ve yürütücü ağların modülasyonuna daha elverişli bir zemin gerektirdiğine işaret edebilir. Zaman algısı görevlerinde düşük GMH değerleri, yalnızca zamansal doğruluğu değil; aynı zamanda dikkat sürekliliği, bilişsel istikrar ve görevle ilişkili üst düzey kontrol süreçlerinin görece korunmuş olduğunu da yansıtmaktadır. Bu bağlamda, aiTBS'nin etkinliğinin, ağır bilişsel dağılma ve yüksek hata varyansı bulunan bireyler yerine, bilişsel altyapısı daha stabil olan hastalarda daha belirgin ortaya çıkması olası görünmektedir.

Bir diğer olası açıklama, zaman algısındaki belirgin başarısızlığın, depresyonun daha yaygın ve heterojen nörobiyolojik bozulmalarını yansıtmasıdır. Bu durumda, zaman algısı performansının ciddi biçimde bozulmuş olması, nöromodülasyonla hedeflenen dorsolateral prefrontal korteks ve ilişkili ağların yanıt verebilirliğini sınırlayan bir faktör olarak işlev görebilir. Buna karşılık, düşük GMH skorlarıyla temsil edilen daha organize zaman işleme örüntüsü, aiTBS'nin plastisiteyi modüle edebileceği daha elverişli bir ağ mimarisine işaret ediyor olabilir.

Zaman aralığı uzadıkça, performansın daha fazla ölçüm hatasına (dikkat sapmaları, motivasyon, strateji kullanımı, yorgunluk) açık hale gelmesi ve görevin zamanlamadan uzaklaşıp çoklu üstbilişsel süreçlere yayılması, uzun süreli tahmin görevlerinin yanıt öngörüsünde neden daha zayıf kalmış olabileceğini açıklayabilir.

Bu nedenle, tartışma düzleminde 38 saniyelik yeniden üretim görevinin klinik yanıtla ilişkisini, zaman algısının kendisinden çok, yürütücü kontrol ve bilişsel istikrarın nöromodülasyon yanıtıyla kesişimi olarak yorumlamak daha tutarlı görünmektedir. Bununla birlikte bu sonuçların, örneklem büyüklüğü, protokol farklılıkları ve potansiyel çoklu test yükü gibi etmenlerden etkilenebileceği; dolayısıyla bulgunun bağımsız örneklemlerde ve tercihen çoklu belirteç çerçevesinde doğrulanmasının önemli olduğu not edilmelidir.

Sonuç olarak bakıldığında çalışmamız TDD örnekleminde aiTBS yanıtını açıklamaya yönelik özgün bir bakış açısı sunmaktadır. Çalışma sonucunda en göze çarpan bulgu, başlangıç hipotezimizin tersine göreli mutlak hata seviyelerindeki düşük skorların, yani daha iyi bir zaman algısının aiTBS yanıtını öngörmesidir. Bu bulgu, depresyonda zaman algısının yalnızca bir bozulma göstergesi değil, aynı zamanda prefrontal ağların işlevselliğini ve nöroplastik yanıt kapasitesini yansıtan bir belirteç gibi davranabileceğini düşündürmektedir. Bu da TDD örnekleminde bilişsel-zamansal süreçlerin ayırt edici bir rol üstlenebileceğine işaret edebilir. Buna ek olarak aiTBS sonrasında depresif belirtilerde ve uyku kalitesinde gözlenen anlamlı iyileşmeler, bu girişimin yalnızca semptom şiddetini azaltmakla kalmayıp, depresyonun zaman deneyimi ve uyku ile kesişen temel düzenleyici ağları üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Birlikte ele alındığında bulgularımız zaman algısını, fenomenolojik bir belirtiden çok, klinik yanıtla ilişkili bir potansiyel öngörücü ve kavramsal bir değişken haline getirmekte; kişiselleştirilmiş nöromodülasyon yaklaşımlarına yönelik özgün ve klinik açıdan değerli bir katkı sunmaktadır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bulguları bazı metodolojik sınırlılıklar içerisinde değerlendirilmelidir. İlk olarak örneklemin Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen ve TDD tanısıyla TMU birimine yönlendirilen hastalardan oluştuğu değerlendirilmelidir. Örneklemimiz toplumda görülen TDD popülasyonunu tam anlamıyla yansıtmayabileceği düşünülmelidir.

İkinci olarak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle çoklu zaman algısı görevleri ve prediktör analizleri açısından istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Orta ya da küçük etki büyüklüklerine sahip ilişkilerin saptanamamış olması olasıdır.

Üçüncü olarak çalışmamız farklı bir tedavi kolu ya da bir sham TMU (plasebo TMU) kolunun bulunmaması gözlenen değişimlerin TBS'ye özgü etkiler mi yoksa doğal seyir, öğrenme etkisi ya da regresyon etkisi mi olduğunun net olarak ayrıştırılamamasına yol açabilir. Bu nedenle bulgular net nedensel çıkarımlar olarak yorumlanmamalıdır.

Dördüncü olarak örneklemimizdeki klinik heterojenite (tedavi farklılıkları, depresyon alt tipleri vs.) tam olarak kontrol altına alınmamıştır. Bu değişkenlerin hem zaman algısı performanslarını hem de tedavi yanıtını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Son olarak çalışmamızın birden fazla metriği aynı anda değerlendirmesi çoklu karşılaştırma sorunu doğurabilmektedir. Bulguların ana hedefler haricindeki sonuçları keşifsel nitelikte olup, bağımsız daha büyük örneklemlerle, kontrol gruplarıyla birlikte yeniden doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

7. SONUÇLAR

1. aiTBS tedavisi sonrasında depresyon (HAM-D) şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

2. aiTBS tedavisi sonrasında anksiyete (HAM-A) şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

3. aiTBS tedavisi sonrasında uyku kalitesi (PUKİ) toplam puanları ve alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

4. Zaman tahmini için 7, 19, 87 sn ve 25 dk görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. GMH skorlarında ise 2, 7, 19, 87 sn ve 25 dk tahmin görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

5. Zaman üretimi için 9, 13, 33 ve 109 sn görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. GMH skorlarında ise 9, 13, 33, 41 ve 109 sn üretim görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

6. Zaman yeniden üretimi için 38 ve 68 sn görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. GMH skorlarında ise 6, 11, 23, 38, ve 68 sn yeniden üretim görevlerinde aiTBS tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

7. Tedavi öncesinde depresyon (HAM-D) skorları ile anksiyete (HAM-A) ve alt skorları (Somatik ve Psişik) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

8. Tedavi öncesinde anksiyete (HAM-A) ve alt skorlarının (Somatik ve Psişik) kendi içinde, HAM-A Somatik alt skorunun uyku kalitesi (PUKİ) ile arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

9. Zaman tahmini için 19 sn ve 25 dk görevleri için GYH skorları ile anksiyete (HAM-A) ve somatik alt boyutu arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

10. Depresyon (HAM-D) skorlarındaki değişim ile uyku kalitesi (PUKİ), anksiyete (HAM-A) ve alt skorlarının değişimleri arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

11. 87 sn zaman tahmini görevi ve 38 sn zaman yeniden üretimi görevlerinden elde edilen GMH değişimi ile depresyon (HAM-D) skoru değişimi arasında anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

12. Zaman algısı görevlerindeki GMH değişimleri ile anksiyete (HAM-A) ve uyku kalitesi (PUKİ) skorlarındaki değişimler arasında seçici, görev bazlı anlamlı ve negatif korelasyonlar saptanmıştır.

13. İkili lojistik regresyon analizlerinde 38 sn zaman yeniden üretimi görevi aiTBS yanıtını anlamlı bir şekilde öngörmüştür. 87 sn zaman tahmini görevi ise anlamlılık sınırında kalmıştır.

8. KAYNAKÇA

1. Goodwin RD, Dierker LC, Wu M, Galea S, Hoven CW, Weinberger AH. Trends in U.S. Depression Prevalence From 2015 to 2020: The Widening Treatment Gap. Am J Prev Med. 2022 Nov;63(5):726–33.

2. Yıldız NG, Aydın K, Aydın HZ, Phiri YVA, Yıldız H. Factors Related to Prevalence of Depression in Turkey: A Population-Based Study. Turk J Psychiatry. 2023;

3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American psychiatric association; 2013.

4. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. Depress Anxiety. 2020 Feb;37(2):134–45.

5. Mojtabai R, Olfson M, Han B. National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults. Pediatrics. 2016 Dec 1;138(6):e20161878.

6. U.S. Food and Drug Administration. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for major depressive disorder [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN070003

7. U.S. Food and Drug Administration. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) for treatment-resistant depression [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K173620

8. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng222

9. Overview | Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542

10. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Can J Psychiatry. 2024 Sept;69(9):641–87.

11. Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the 'internal clock'. Psychol Monogr. 1963;77(13):1–31.

12. Grondin S. Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. Atten Percept Psychophys. 2010 Apr;72(3):561–82.

13. Coull JT, Cheng RK, Meck WH. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. Neuropsychopharmacology. 2011 Jan;36(1):3–25.

14. Lee KH, Egleston PN, Brown WH, Gregory AN, Barker AT, Woodruff PWR. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. J Cogn Neurosci. 2007 Jan;19(1):147–57.

15. Koch G, Oliveri M, Torriero S, Caltagirone C. Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology. 2003 June 10;60(11):1844–6.

16. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. The Lancet. 2018 Apr;391(10131):1683–92.

17. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(4):473–81.

18. Norred MA, Zuschlag ZD, Madore MR, Philip NS, Kozel FA. Sleep as a predictor of improved response to transcranial magnetic stimulation for depression (SPIRiTeD). J Affect Disord. 2024 Oct 1;362:9–13.

19. Edinger JD, Krystal AD. Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? Sleep Med Rev. 2003 June;7(3):203–14.

20. Hermans LWA, Nano MM, Leufkens TR, van Gilst MM, Overeem S. Sleep onset (mis)perception in relation to sleep fragmentation, time estimation and pre-sleep arousal. Sleep Med X. 2020 Dec;2:100014.

21. Thönes S, Oberfeld D. Time perception in depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2015 Apr;175:359–72.

22. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11) [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://icd.who.int/en

23. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Global Burden of Disease (GBD). Available from: https://vizhub.healthdata.org/gbd-results

24. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. J Affect Disord. 2017 Sept;219:86–92.

25. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. Psychol Med. 2018 July;48(9):1560–71.

26. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003 June 18;289(23):3095.

27. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. Annu Rev Public Health. 2013;34:119–38.

28. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Psychol. 2022 June;61(2):287–305.

29. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Ruh Sağlığı Profili-2 Araştırması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2023. 120 p.

30. Ding Q, Zhou Y, Yu S, Cui X, Wang X, Li X. Familial genetic and environmental transmission of depression: A multi-informant twin family study. PsyCh J. 2024 Oct;13(5):796–803.

31. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2000 Oct 1;157(10):1552–62.

32. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. Am J Psychiatry. 2006 Jan 1;163(1):109–14.

33. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Zlotnick C. Psychosocial factors and the long-term course of major depression. J Affect Disord. 1997 June;44(1):57–67.

34. Sperner-Unterweger B. Depression bei onkologischen PatientInnen. Wien Med Wochenschr. 2015 Aug;165(15–16):297–303.

35. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014 June 1;35(21):1365–72.

36. Lohoff FW. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010 Dec;12(6):539–46.

37. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, et al. The genetic basis of major depression. Psychol Med. 2021 Oct;51(13):2217–30.

38. Adams MJ, Streit F, Meng X, Awasthi S, Adey BN, Choi KW, et al. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. Cell. 2025 Feb;188(3):640-652.e9.

39. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. Science. 2003 July 18;301(5631):386–9.

40. Kao WT, Chang CL, Lung FW. 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. J Affect Disord. 2018 Oct;238:597–608.

41. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat Neurosci. 2009 Mar;12(3):342–8.

42. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. MedComm. 2022 Sept;3(3):e156.

43. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. Exp Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;23(1):1–21.

44. Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. Int Rev Psychiatry. 2021 Apr 3;33(3):207–28.

45. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends Neurosci. 2008 Sept;31(9):464–8.

46. Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. Proc Natl Acad Sci. 2001 Oct 23;98(22):12320–2.

47. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 7:5–13.

48. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered Pituitary-Adrenal Axis Responses to Provocative Challenge Tests in Adult Survivors of Childhood Abuse. Am J Psychiatry. 2001 Apr 1;158(4):575–81.

49. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. Front Psychiatry. 2023 May 11;14:1130989.

50. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. Eur J Neurosci. 2021 Jan;53(1):151–71.

51. Kouba BR, De Araujo Borba L, Borges De Souza P, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. Cells. 2024 Feb 28;13(5):423.

52. Sălcudean A, Popovici RA, Pitic DE, Sârbu D, Boroghina A, Jomaa M, et al. Unraveling the Complex Interplay Between Neuroinflammation and Depression: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2025 Feb 14;26(4):1645.

53. Costello CG. Social factors associated with depression: a retrospective community study. Psychol Med. 1982 May;12(2):329–39.

54. Brenner C. A Psychoanalytic Perspective on Depression. J Am Psychoanal Assoc. 1991 Mar;39(1):25–43.

55. Beck AT. Cognitive Therapy and the Emotional Disorders. East Rutherford: Penguin Publishing Group; 1979. 1 p.

56. Lewinsohn PM. The Behavioral Study and Treatment of Depression. In: Progress in Behavior Modification [Internet]. Elsevier; 1975 [cited 2026 Jan 18]. p. 19–64. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780125356015500093

57. Xu W, Yao X, Zhao F, Zhao H, Cheng Z, Yang W, et al. Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes. Wang F, editor. Neural Plast. 2020 Nov 26;2020:1–16.

58. Correia AS, Cardoso A, Vale N. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. Pharmaceutics. 2023 Aug 3;15(8):2081.

59. Gomes-Leal W. Adult Hippocampal Neurogenesis and Affective Disorders: New Neurons for Psychic Well-Being. Front Neurosci. 2021 June 16;15:594448.

60. Planchez B, Lagunas N, Le Guisquet AM, Legrand M, Surget A, Hen R, et al. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience in a Mouse Model of Depression. Cells. 2021 Apr 21;10(5):972.

61. Chen L, Li Z, Wang W, Zhou Y, Li W, Wang Y. Adult hippocampal neurogenesis: New avenues for treatment of brain disorders. Stem Cell Rep. 2025 Sept;20(9):102600.

62. Li Q, Zhao Y, Chen Z, Long J, Dai J, Huang X, et al. Meta-analysis of cortical thickness abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder. Neuropsychopharmacology. 2020 Mar;45(4):703–12.

63. Willinger D, Häberling I, Ilioska I, Berger G, Walitza S, Brem S. Weakened effective connectivity between salience network and default mode network during resting state in adolescent depression. Front Psychiatry. 2024 Apr 4;15:1386984.

64. Taylor JJ, Kurt HG, Anand A. Resting State Functional Connectivity Biomarkers of Treatment Response in Mood Disorders: A Review. Front Psychiatry. 2021 Mar 26;12:565136.

65. Guo ZP, Liao D, Chen L, Wang C, Qu M, Lv XY, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Modulating the Brain Topological Architecture of Functional Network in Major Depressive Disorder: An fMRI Study. Brain Sci. 2024 Sept 21;14(9):945.

66. Płaza O, Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K, Gałecka M, Brońska A, Płaza J, et al. Genetics and Neurobiology of Treatment-Resistant Depression—A Review. Int J Mol Sci. 2025 Nov 14;26(22):11016.

67. Minkowski E. Lived Time: Phenomenological and Psychopathological Studies. Evanston, IL;

68. Straus EW. The Primary World of Senses: A Vindication of Sensory Experience. New York: Free Press of Glencoe; 1963.

69. Lewinsohn PM, Libet J. Pleasant events, activity schedules, and depressions. J Abnorm Psychol. 1972 June;79(3):291–5.

70. Tysk L. Time Perception and Affective Disorders. Percept Mot Skills. 1984 Apr;58(2):455–64.

71. Liu P, Guo H, Ma R, Liu S, Wang X, Zhao K, et al. Identifying the difference in time perception between major depressive disorder and bipolar depression through a temporal bisection task. Liu C, editor. PLOS ONE. 2022 Dec 5;17(12):e0277076.

72. Ren H, Zhang Q, Ren Y, Zhou Q, Fang Y, Huang L, et al. Characteristics of psychological time in patients with depression and potential intervention strategies. Front Psychiatry. 2023 May 25;14:1173535.

73. Choi JW, Lee GE, Lee JH. The Effects of Valence and Arousal on Time Perception in Depressed Patients. Psychol Res Behav Manag. 2021 Jan;Volume 14:17–26.

74. Cáceda R, Carbajal JM, Salomon RM, Moore JE, Perlman G, Padala PR, et al. Slower perception of time in depressed and suicidal patients. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Nov;40:4–16.

75. Plante DT. The Evolving Nexus of Sleep and Depression. Am J Psychiatry. 2021 Oct 1;178(10):896–902.

76. Yasugaki S, Okamura H, Kaneko A, Hayashi Y. Bidirectional relationship between sleep and depression. Neurosci Res. 2025 Feb;211:57–64.

77. Xu G, Li X, Xu C, Xie G, Liang J. Effect of insomnia in the major depressive disorder. BMC Neurol. 2022 Sept 10;22(1):341.

78. Guerrera CS, Boccaccio FM, Varrasi S, Platania GA, Coco M, Pirrone C, et al. A narrative review on insomnia and hypersomnolence within Major Depressive Disorder and bipolar disorder: A proposal for a novel psychometric protocol. Neurosci Biobehav Rev. 2024 Mar;158:105575.

79. Goldstein AN, Walker MP. The Role of Sleep in Emotional Brain Function. Annu Rev Clin Psychol. 2014 Mar 28;10(1):679–708.

80. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. Nat Rev Immunol. 2019 Nov;19(11):702–15.

81. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017 July 3;21(3):166–76.

82. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905–17.

83. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. JAMA Psychiatry. 2017 Jan 1;74(1):9.

84. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003 Apr;53(8):649–59.

85. Berlim MT, Turecki G. Definition, Assessment, and Staging of Treatment—Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods. Can J Psychiatry. 2007 Jan;52(1):46–54.

86. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: A comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep. 2007 Dec;9(6):449–59.

87. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. Brain Struct Funct. 2008 Sept;213(1–2):93–118.

88. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. Neurosci Biobehav Rev. 2017 June;77:317–26.

89. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol. 2016 Jan;16(1):22–34.

90. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. Nat Rev Neurosci. 2005 Oct;6(10):755–65.

91. Haigh A, Apthorp D, Bizo LA. The role of Weber's law in human time perception. Atten Percept Psychophys. 2021 Jan;83(1):435–47.

92. Fraisse P. The Psychology of Time. New York: Harper & Row; 1963.

93. Harrington DL, Haaland KY, Knight RT. Cortical Networks Underlying Mechanisms of Time Perception. J Neurosci. 1998 Feb 1;18(3):1085–95.

94. Marinho V, Oliveira T, Rocha K, Ribeiro J, Magalhães F, Bento T, et al. The dopaminergic system dynamic in the time perception: a review of the evidence. Int J Neurosci. 2018 Mar 4;128(3):262–82.

95. Rammsayer T. Is There a Common Dopaminergic Basis of Time Perception and Reaction Time? Neuropsychobiology. 1989;21(1):37–42.

96. Meck WH. Neuropharmacology of timing and time perception. Cogn Brain Res. 1996 June;3(3–4):227–42.

97. Akhmirov R, Mitiureva D, Zaichenko M, Smirnov K, Sysoeva O. The Role of the Serotonergic System in Time Perception: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2024 Dec 11;25(24):13305.

98. Terhune DB, Russo S, Near J, Stagg CJ, Cohen Kadosh R. GABA Predicts Time Perception. J Neurosci. 2014 Mar 19;34(12):4364–70.

99. Mauk MD, Buonomano DV. THE NEURAL BASIS OF TEMPORAL PROCESSING. Annu Rev Neurosci. 2004 July 21;27(1):307–40.

100. Gibbon J, Church RM, Fairhurst S, Kacelnik A. Scalar expectancy theory and choice between delayed rewards. Psychol Rev. 1988;95(1):102–14.

101. Gibbon J. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. Psychol Rev. 1977 May;84(3):279–325.

102. Block RA, Zakay D. Models of psychological time revisited. Time Mind. 1996;33(9):171–95.

103. Church RM, Broadbent HA. Alternative representations of time, number, and rate. Cognition. 1990 Nov;37(1–2):55–81.

104. Miall C. Models of neural timing. In: Advances in Psychology [Internet]. Elsevier; 1996 [cited 2026 Jan 18]. p. 69–94. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166411596800537

105. Karmarkar UR, Buonomano DV. Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. Neuron. 2007 Feb;53(3):427–38.

106. Matell MS, Meck WH. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. Cogn Brain Res. 2004 Oct;21(2):139–70.

107. Oprisan SA, Buhusi CV. Modeling Pharmacological Clock and Memory Patterns of Interval Timing in a Striatal Beat-Frequency Model with Realistic, Noisy Neurons. Front Integr Neurosci [Internet]. 2011 [cited 2026 Jan 18];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2011.00052/abstract

108. Maaß SC, De Jong J, Van Maanen L, Van Rijn H. Conceptually plausible Bayesian inference in interval timing. R Soc Open Sci. 2021 Aug;8(8):201844.

109. Wiener M, Kanai R. Frequency tuning for temporal perception and prediction. Curr Opin Behav Sci. 2016 Apr;8:1–6.

110. Hogendoorn H. Perception in real-time: predicting the present, reconstructing the past. Trends Cogn Sci. 2022 Feb;26(2):128–41.

111. Baker JM, Cariani P. Time-domain brain: temporal mechanisms for brain functions using time-delay nets, holographic processes, radio communications, and emergent oscillatory sequences. Front Comput Neurosci. 2025 Feb 18;19:1540532.

112. Fountas Z, Sylaidi A, Nikiforou K, Seth AK, Shanahan M, Roseboom W. A Predictive Processing Model of Episodic Memory and Time Perception. Neural Comput. 2022 June 16;34(7):1501–44.

113. Paton JJ, Buonomano DV. The Neural Basis of Timing: Distributed Mechanisms for Diverse Functions. Neuron. 2018 May;98(4):687–705.

114. Kononowicz TW, Van Rijn H. Decoupling Interval Timing and Climbing Neural Activity: A Dissociation between CNV and N1P2 Amplitudes. J Neurosci. 2014 Feb 19;34(8):2931–9.

115. Basgol H, Ayhan I, Ugur E. Time Perception: A Review on Psychological, Computational, and Robotic Models. IEEE Trans Cogn Dev Syst. 2022 June;14(2):301–15.

116. Zakay D, Block R. Prospective and retrospective duration judgments: an executive-control perspective. Acta Neurobiol Exp (Warsz). 2004 Sept 30;64(3):319–28.

117. Brown SW. Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. Percept Psychophys. 1985 Mar;38(2):115–24.

118. Wearden J. The psychology of time perception. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2016.

119. Lewis PA, Miall RC. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. Curr Opin Neurobiol. 2003 Apr;13(2):250–5.

120. Kopec CD, Brody CD. Human performance on the temporal bisection task. Brain Cogn. 2010 Dec;74(3):262–72.

121. Casini L, Ramdani-Beauvir C, Burle B, Vidal F. How does one night of sleep deprivation affect the internal clock? Neuropsychologia. 2013 Jan;51(2):275–83.

122. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, et al. Sleep Deprivation Influences Diurnal Variation of Human Time Perception with Prefrontal Activity Change: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. Holcombe AO, editor. PLoS ONE. 2010 Jan 1;5(1):e8395.

123. Tang NKY, Harvey AG. Time Estimation Ability and Distorted Perception of Sleep in Insomnia. Behav Sleep Med. 2005 Aug;3(3):134–50.

124. Tucci V. Sleep, Circadian Rhythms, and Interval Timing: Evolutionary Strategies to Time Information. Front Integr Neurosci [Internet]. 2012 [cited 2026 Jan 18];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2011.00092/abstract

125. Frenda SJ, Fenn KM. Sleep less, think worse: The effect of sleep deprivation on working memory. J Appl Res Mem Cogn. 2016 Dec;5(4):463–9.

126. García A, Angel JD, Borrani J, Ramirez C, Valdez P. Sleep deprivation effects on basic cognitive processes: which components of attention, working memory, and executive functions are more susceptible to the lack of sleep? Sleep Sci Sao Paulo Braz. 2021;14(2):107–18.

127. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. The Lancet. 1985 May;325(8437):1106–7.

128. Belmaker RH. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry [Internet]. George MS, editor. American Psychiatric Association Publishing; 2006 [cited 2026 Jan 18]. Available from: https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9781615377510

129. Cohen SL, Bikson M, Badran BW, George MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. Brain Stimulat. 2022 Jan;15(1):73–5.

130. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. Neuron. 2005 Jan;45(2):201–6.

131. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. J Neurosci Methods. 1997 June;74(2):113–22.

132. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-Coil. Clin Neurophysiol. 2005 Apr;116(4):775–9.

133. Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Clin Neurophysiol. 2006 Apr;117(4):838–44.

134. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation: J Clin Neurophysiol. 1998 July;15(4):333–43.

135. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol. 2006 Dec;117(12):2584–96.

136. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol. 2015 June;126(6):1071–107.

137. Trapp NT, Bruss J, King Johnson M, Uitermarkt BD, Garrett L, Heinzerling A, et al. Reliability of targeting methods in TMS for depression: Beam F3 vs. 5.5 cm. Brain Stimulat. 2020 May;13(3):578–81.

138. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014 Nov;125(11):2150–206.

139. Noda Y, Silverstein WK, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Downar J, Rajji TK, et al. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. Psychol Med. 2015 Dec;45(16):3411–32.

140. Schiena G, Franco G, Boscutti A, Delvecchio G, Maggioni E, Brambilla P. Connectivity changes in major depressive disorder after rTMS: a review of functional and structural connectivity data. Epidemiol Psychiatr Sci. 2021;30:e59.

141. Pan F, Mou T, Shao J, Chen H, Tao S, Wang L, et al. Effects of neuronavigation-guided rTMS on serum BDNF, TrkB and VGF levels in depressive patients with suicidal ideation. J Affect Disord. 2023 Feb;323:617–23.

142. Guan M, Xie Y, Wang Z, Miao Y, Li X, Yu S, et al. Brain connectivity and transcriptional changes induced by rTMS in first-episode major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2025 Apr 24;15(1):159.

143. Wang Q, Wang Y, Bao H, Zhong J. Effects of non-invasive prefrontal neuromodulation on acute cortisol response to stress: A systematic review and meta-analysis. Behav Brain Res. 2026 Feb;498:115930.

144. Collins AR, Cheung J, Croarkin PE, Kolla BP, Kung S. Effects of transcranial magnetic stimulation on sleep quality and mood in patients with major depressive disorder. J Clin Sleep Med. 2022 May;18(5):1297–305.

145. Tang SJ, Holle J, Mor S, Dadario NB, Ryan M, Teo C, et al. Improvements in Sleep Quality in Patients With Major Depressive and Generalized Anxiety Disorders Treated With Individualized, Parcel-Guided Transcranial Magnetic Stimulation. Brain Behav. 2024 Oct;14(10):e70088.

146. Qiao M xuan, Yu H, Li T. Non-invasive neurostimulation to improve sleep quality and depressive symptoms in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2024 Aug;176:282–92.

147. Cuda J, Smith D, Chaves AR, Fonseca KL, Drodge J, Shim S, et al. Examining alterations in subjective sleep ratings in individuals with major depressive disorder receiving daily theta burst stimulation. J Affect Disord Rep. 2025 July;21:100933.

148. Cuda J, Smith D, Chaves A, Taylor R, Drodge J, Shim S, et al. 0952 Subjective Sleep Improvements Following Daily Theta-burst Stimulation for Treatment-resistant Depression. SLEEP. 2024 Apr 20;47(Supplement_1):A408–9.

149. Feng J, Zhang Q, Zhang C, Wen Z, Zhou X. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. Brain Behav. 2019 Feb;9(2):e01206.

150. Zhu X, Tabarak S, Que J, Yan W, Lin X, Liu X, et al. Efficiency and safety of continuous theta burst stimulation for primary insomnia: A randomized clinical trial. Sleep Med. 2024 Dec;124:77–83.

151. Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Brigo F, Golaszewski S, Pucks-Faes E, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. Sleep Med. 2020 July;71:113–21.

152. Jones CatherineRG, Rosenkranz K, Rothwell JohnC, Jahanshahi M. The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: an investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. Exp Brain Res [Internet]. 2004 Oct [cited 2026 Jan 18];158(3). Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00221-004-1912-3

153. Fierro B, Palermo A, Puma A, Francolini M, Panetta ML, Daniele O, et al. Role of the cerebellum in time perception: A TMS study in normal subjects. J Neurol Sci. 2007 Dec;263(1–2):107–12.

154. Lewis PA, Miall RC. Remembering the time: a continuous clock. Trends Cogn Sci. 2006 Sept;10(9):401–6.

155. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmöller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurophysiol. 2021 Jan;132(1):269–306.

156. Overvliet GM, Jansen RAC, Van Balkom AJLM, Van Campen DC, Oudega ML, Van Der Werf YD, et al. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of the literature. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Mar;36(3):383–92.

157. Van Der Velde T, Swartswe J, Schruers K, Schuhmann T. Monitoring adverse effects in TMS: From controlled trials to clinical reality. Curr Opin Psychol. 2026 Feb;67:102187.

158. Antczak J, Dębowska W, Poleszczyk A, Kaźmierski J, Rymaszewska J, Waszkiewicz N, et al. Principles of patients selection and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation – position statement of the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Psychiatr Pol. 2022 Dec 31;56(6):1165–84.

159. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. Brain Stimulat. 2009 Jan;2(1):50–4.

160. Valiulis V, Gerulskis G, Dapsys K, Vistartaite G, Siurkute A, Maciulis V. Electrophysiological differences between high and low frequency rTMS protocols in depression treatment. Acta Neurobiol Exp (Warsz). 2012 Sept 30;72(3):283–95.

161. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23(1):56–62.

162. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. Compr Psychiatry. 2001;42(2):161–5.

163. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50–5.

164. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme öiçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Derg. 1998;2(9):114–7.

165. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193–213.

166. Ağargün MY. Validity and reliability of Turkishversion of Pittsburgh Sleep Quality Index. Türk Psikiyatri Derg. 1996;7:107–15.

167. Bschor T, Ising M, Bauer M, Lewitzka U, Skerstupeit M, Müller-Oerlinghausen B, et al. Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects. Acta Psychiatr Scand. 2004 Mar;109(3):222–9.

168. Ilhan R, Arikan MK. The effect of repetitive and Deep Transcranial Magnetic Stimulation on quantitative electroencephalography in major depressive disorder. Front Psychiatry. 2025 Jan 6;15:1473743.

169. Tendler A, Goerigk S, Zibman S, Ouaknine S, Harmelech T, Pell GS, et al. Deep TMS H1 Coil treatment for depression: Results from a large post marketing data analysis. Psychiatry Res. 2023 June;324:115179.

170. Rost F, Booker T, Gonsard A, De Felice G, Asseburg L, Malda-Castillo J, et al. The complexity of treatment-resistant depression: A data-driven approach. J Affect Disord. 2024 Aug;358:292–301.

171. Chien W, Kam C, Lee IF. An assessment of the patients' needs in Mental Health Education. J Adv Nurs. 2001 May 9;34(3):304–11.

172. Campbell D, Green MJ, Davies N, Demou E, Howe LD, Harrison S, et al. Effects of depression on employment and social outcomes: a Mendelian randomisation study. J Epidemiol Community Health. 2022 June;76(6):563–71.

173. Lorant V. Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. Am J Epidemiol. 2003 Jan 15;157(2):98–112.

174. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. Nicotine Tob Res. 2017 Jan;19(1):3–13.

175. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. Addiction. 2011 May;106(5):906–14.

176. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Long-Term Medical Conditions and Major Depression: Strength of Association for Specific Conditions in the General Population. Can J Psychiatry. 2005 Mar;50(4):195–202.

177. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2019 Mar;273:770–81.

178. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Carmin CN, Balasubramani G, Wisniewski SR, et al. What Clinical and Symptom Features and Comorbid Disorders Characterize Outpatients with Anxious Major Depressive Disorder: A Replication and Extension. Can J Psychiatry. 2006 Nov;51(13):823–35.

179. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. Depress Anxiety. 2008 Dec;25(12):1006–13.

180. Nyer M, Farabaugh A, Fehling K, Soskin D, Holt D, Papakostas GI, et al. RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DISTURBANCE AND DEPRESSION, ANXIETY, AND FUNCTIONING IN COLLEGE STUDENTS: Research Article: Sleep Disturbance Among College Students. Depress Anxiety. 2013 Sept;30(9):873–80.

181. Chen F, Zhao X, Qian X, Wang W, Zhou Y, Xu J. Relationships among sleep quality, anxiety, and depression among Chinese nurses: A network analysis. J Affect Disord. 2025 Nov;389:119587.

182. Waits FN, Sharrock R. Fear and Time Estimation. Percept Mot Skills. 1984 Oct;59(2):597–8.

183. Lake JI, LaBar KS, Meck WH. Emotional modulation of interval timing and time perception. Neurosci Biobehav Rev. 2016 May;64:403–20.

184. Pomares FB, Creac'h C, Faillenot I, Convers P, Peyron R. How a clock can change your pain? The illusion of duration and pain perception. Pain. 2011 Jan;152(1):230–4.

185. Droit-Volet S, Gil S. The time–emotion paradox. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2009 July 12;364(1525):1943–53.

186. Lake JI, LaBar KS. Unpredictability and Uncertainty in Anxiety: A New Direction for Emotional Timing Research. Front Integr Neurosci [Internet]. 2011 [cited 2026 Jan 19];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2011.00055/abstract

187. Parker G, Fletcher K, Paterson A, Anderson J, Hong M. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. J Affect Disord. 2014 Oct;167:351–7.

188. Othieno CJ, Okoth RO, Peltzer K, Pengpid S, Malla LO. Depression among university students in Kenya: Prevalence and sociodemographic correlates. J Affect Disord. 2014 Aug;165:120–5.

189. Turgunova L, Laryushina Y, Turmukhambetova A, Koichubekov B, Sorokina M, Korshukov I. The Incidence of Depression among the Population of Central Kazakhstan and Its Relationship with Sociodemographic Characteristics. Behav Neurol. 2017;2017:1–7.

190. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. J Affect Disord. 2015 Feb;172:96–102.

191. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, Matsuda Y, Wilkening J, et al. Theta burst stimulation for depression: a systematic review and network and pairwise meta-analysis. Mol Psychiatry. 2024 Dec;29(12):3893–9.

192. White LK, Makhoul W, Teferi M, Sheline YI, Balderston NL. The role of dlPFC laterality in the expression and regulation of anxiety. Neuropharmacology. 2023 Feb;224:109355.

193. Zhang Y, Li L, Bian Y, Li X, Xiao Q, Qiu M, et al. Theta-burst stimulation of TMS treatment for anxiety and depression: A FNIRS study. J Affect Disord. 2023 Mar;325:713–20.

194. Liu Y, Huang S, Zhang X, Liao H, Liu W, Zhang Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in patients with more than mild depressive mood: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. 2025 Feb 6;16:1511930.

195. Zheng B, Chen J, Cao M, Zhang Y, Chen S, Yu H, et al. The effect of intermittent theta burst stimulation for cognitive dysfunction: a meta-analysis. Brain Inj. 2024 July 28;38(9):675–86.

196. Mundt C, Richter P, Van Hees H, Stumpf T. Zeiterleben und Zeitschätzung depressiver Patienten. Nervenarzt. 1998 Jan 23;69(1):38–45.

197. Oberfeld D, ThÃ¶nes S, Palayoor BJ, Hecht H. Depression does not affect time perception and time-to-contact estimation. Front Psychol [Internet]. 2014 July 24 [cited 2026 Jan 19];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.00810/abstract

198. Neuringer C, Levenson M. Time Perception in Suicidal Individuals. OMEGA - J Death Dying. 1972 Oct;3(3):181–6.

199. Edelstein E. Changing Time Perception with Antidepressant Drug Therapy. Psychopathology. 1974;7(6):375–82.

200. Kitamura T, Kumar R. Time estimation and time production in depressive patients. Acta Psychiatr Scand. 1983 July;68(1):15–21.

201. Mioni G, Grondin S, Bardi L, Stablum F. Understanding time perception through non-invasive brain stimulation techniques: A review of studies. Behav Brain Res. 2020 Jan;377:112232.

202. Kedzior KK, Rajput V, Price G, Lee J, Martin-Iverson M. Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression- a pilot study. BMC Psychiatry. 2012 Dec;12(1):163.

203. Chen L, Hudaib A, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. Depress Anxiety. 2019 Aug;36(8):723–31.

204. Kweon J, Fukuda AM, Gobin AP, Haq L, Carpenter LL, Brown JC. Effect of sleep quality on repetitive transcranial magnetic stimulation outcomes in depression. Front Psychiatry. 2024 Sept 23;15:1458696.

205. Yildiz T, Oğuzhanoğlu NK, Topak OZ. Cognitive outcomes of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a randomized controlled study. Turk J Med Sci. 2023 Jan 1;53(1):253–63.

206. Feng T, Gaebler AJ, Keller M, Zweerings J, Li H, Cong F, et al. Basic stimulus processing alterations from top-down cognitive control in depression drive independent temporal components of multi-echo naturalistic fMRI data. Transl Psychiatry. 2025 May 16;15(1):171.

207. Gonterman F. A Systematic Review Assessing Patient-Related Predictors of Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depressive Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2023 Mar;Volume 19:565–77.

208. Plevin D, Thomson S, Li LX, Chen L, Clark S. Clinical and electrophysiological predictors of treatment response to theta burst stimulation in major depressive disorder: A systematic review. Transcranial Magn Stimul. 2025 Jan;2:100084.

209. Avissar M, Powell F, Ilieva I, Respino M, Gunning FM, Liston C, et al. Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS. Brain Stimulat. 2017 Sept;10(5):919–25.

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

	S.B.Ü ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	Version No: 1.0 20.12.2023

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF) – YETİŞKİN

Bu çalışma, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmakta olan Dr. Arda Kızılsert tarafından yürütülmektedir. ''Tedaviye Dirençli Depresyon Hastalarında Akselere İntermitan Theta Burst Stimülasyon Tedavisi İle Zaman Algısı ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki'' isimli bu çalışmada aiTBS tedavisi ile yordayıcı faktörler incelemeye ve aiTBS tedavisinin depresyon belirtileri ve zaman algısı üzerindeki etkisini araştırmaya çalışacağız.

Katılacağınız çalışmanın sonucunda Depresyon ve aiTBS tedavisi ile ilgili alanda daha detaylı bilgiye sahip olabilmemize katkı da bulunmuş olacaksınız.

Çalışmada; katılımcılara bir kısmı bilgisayar üzerinden doldurulacak bir kısmı ise görüşmeci tarafından doldurulacak basılı anket ve benzeri soru formları uygulanacaktır. Bu çalışma bedensel ya da ruhsal sağlığa zarar verebilecek hiçbir öge içermemektedir. Katıldığınız takdirde size herhangi bir girişimsel işlem ya da görüntüleme yöntemi uygulanmayacak, kan tetkiki ya da benzeri test yapılmayacaktır. Çalışmaya katılma konusundaki kararınız tanı ve tedavi sürecinizi etkilemeyecektir. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. İsminiz her koşulda saklı tutulacaktır. Araştırmanın sadece veriler kısmı bilimsel makalelerde yayınlanabilir ve bilimsel toplantılarda sunulabilir. Bilimsel etik kuralları gereği tüm kişisel bilgileriniz saklı tutulacak, üçüncü kişi ve kurumlarca paylaşılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya e-posta adresinden ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamı ile amacını gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

TARİH: İSİM: İMZA:

Araştırmacının
Adı Soyadı: Dr. Arda Kızılsert
Adres: Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EK-3: SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Adı Soyadı: Telefon/e-posta:

Medeni Hali: 1-evli 2-bekar 3-boşanmış

Doğum tarihi (yaşı):

Cinsiyeti: 1-kadın 2-erkek

Kiminle Yaşıyor: 1-Yalnız 2-Ailesiyle 3-Kurumda 4-Diğer

Gelir Durumu: 1-Asgari ücret altı 2-Asgari ücret-3Asgari ücret arası 3-Asgari ücretin 3 katından fazla

Çalışma Geçmişi: 1-Geçmişte çalışmış 2-Hiç çalışmamış 3-Aktif olarak Çalışıyor

Eğitim Düzeyi: 1- eğitim yok 2- ilköğretim 3- lise 4-üniversite 5-yüksek lisans-doktora

Mesleği: 1-çalışıyor 2-çalışmıyor

Tanısı konmuş tıbbi hastalık: ▫yok ▫var (sa belirtiniz)……..

Çocuğunuz var mı? kaç tane? ▫yok ▫var (sa belirtiniz)……..

Sigara: ……..▫yok ▫var

Alkol: …….▫yok ▫var

Madde……: ▫yok ▫var (sa adını ve kullanım sıklığını belirtiniz) ……..

İntihar öyküsü.....▫yok ▫var (sa sayısını/ nasıl yaptığını belirtiniz).....

Kendine zarar verme öyküsü.....▫yok ▫var(sayısını/nasıl yaptığını belirtiniz).....

Psikiyatrik yatış öyküsü.....▫ yok ▫var (sa sayısını belirtiniz).....

Ailede tıbbi hastalığı olan var mı? ▫ yok ▫var (sa belirtiniz).....

Ailede psikiyatrik hastalığı olan var mı?▫ yok ▫var (sa belirtiniz).....

Ailede intihar öyküsü var mı? ▫ yok ▫var (sa belirtiniz).....

Kullanılan ilaçlar:

Geçmişte kullandığı ilaçlar:

İlk atağı ne zaman yaşadı?

Daha önce depresif atak yaşadı mı? Yaşadıysa kaç kere?:

Daha önce kaç kez tedavi girişimi oldu?:

Mevcut atak ne zaman başladı?:

Geçmişte TMS-EKT benzeri tedavi aldı mı? Aldıysa ne zaman, hangi tedavi?:

EK-4: HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		.....

EK-5: HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

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

EK-6: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

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

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

1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____

2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?_____ dakika

3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____

4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____saat

5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Tuvalete gittiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	❑0	❑1	❑2	❑3
g	Kötü rüyalar gördünüz	❑0	❑1	❑2	❑3
h	Ağrı duydunuz	❑0	❑1	❑2	❑3
i	Diğer nedenler	❑0	❑1	❑2	❑3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	❑0	❑1	❑2	❑3

6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

❑0 Çok iyi ❑1 Oldukça iyi ❑2 Oldukça kötü ❑3 Çok kötü

7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

❑0 Hiç ❑1 1'den az ❑2 1 - 2 kez ❑3 3'den Çok

8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

❑0 Hiç ❑1 1'den az ❑2 1 - 2 kez ❑3 3'den Çok

9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

❑0 Hiç problem oluşturmadı ❑2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu
❑1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ❑3 Çok büyük bir problem oluşturdu

10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

❑0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ❑2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
❑1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ❑3 Partner aynı yatakta

11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

		Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	Gürültülü horlama	❑0	❑1	❑2	❑3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	❑0	❑1	❑2	❑3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	❑0	❑1	❑2	❑3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	❑0	❑1	❑2	❑3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	❑0	❑1	❑2	❑3

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213