



Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı

**TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON VAKALARINDA
rTMS ve EKT TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: META-ANALİZ ÇALIŞMASI**

Berrak BORA BAŞARA

Doktora Tezi

Ankara, 2023

TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON VAKALARINDA rTMS ve EKT
TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: META-ANALİZ
ÇALIŞMASI

Berrak BORA BAŞARA

Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Ankara, 2023

KABUL VE ONAY

Berrak BORA BAŞARA tarafından hazırlanan "Tedaviye Dirençli Major Depresyon Vakalarında rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Meta-Analiz Çalışması" başlıklı bu çalışma, 31.05.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Afsun Ezel ESATOĞLU (Başkan)

Prof. Dr. Bayram ŞAHİN (Üye)

Doç. Dr. Mevlüt KARADAĞ (Üye)

Doç. Dr. Ahmet KAR (Üye)

Prof. Dr. İsmet ŞAHİN (Danışman)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Uğur ÖMÜRGÖNÜLŞEN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinleri yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

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

Berrak BORA BAŞARA

“**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danişmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danişmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez **danişmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, **Prof. Dr. İsmet ŞAHİN** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Berrak BORA BAŞARA

TEŞEKKÜR

Danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmet ŞAHİN'e, Tez izleme komitemde yer alan Sayın Prof. Dr. Bayram ŞAHİN'e ve Sayın Prof. Dr. Afsun Ezel ESATOĞLU'na çalışmamın her aşamasındaki katkıları, değerli geri bildirimleri ve yönlendirmeleri için çok teşekkür ederim. Çalışmamın kalitesini artırmak için bana verdikleri destek ve rehberlik olmasaydı bu tez tamamlanamazdı.

Üsküdar Üniversitesi'nden Sayın Prof. Dr. Gökben HIZLI SAYAR'a, rTMS ve EKT uygulamaları konusunda uzman görüşlerini paylaştığı için çok teşekkür ederim. Kendisinin bilgi, deneyim ve yönlendirmeleri sayesinde tezim bilimsel anlamda çok daha zenginleşti.

Çalışmamın meta analiz aşamasındaki katkılarından dolayı İngiltere Bangor Üniversitesinden Sayın Dr. Gökhan YAĞIZ'a ve Hacettepe Üniversitesi'nden Sayın Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR'e de teşekkürlerimi sunuyorum. Kendilerinin desteği ve önerileri, bu tezin bilimsel temelini güçlendirmemde önemli bir rol oynadı.

Maliyet hesaplamalarında e-nabız sisteminin verilerini kullanmama izin veren Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürümüz Sayın Dr. M. Mahir ÜLGÜ'ye, Genel Müdür Yardımcımız Sayın Şahin AYDIN'a, Daire Başkanımız Sayın Dr. Özgür SEZER'e, analizleri gerçekleştiren ve her türlü talebime itiraz etmeden tamam diyen Sayın Abdullah AKÜNAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın her aşamasında bana her türlü desteği veren sevgili eşim Dr. Ümit BAŞARA'ya ve canım oğlum Emre BAŞARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Sizlerin sabrı, anlayışı ve destekleyici tutumu, bu yoğun çalışma sürecimde benim en büyük güç kaynağım oldu.

Doktora tez sınav jürimde yer alan Sayın Doç. Dr. Mevlüt KARADAĞ ve Sayın Doç. Dr. Ahmet KAR'a, tezimin tamamlanmasında büyük veya küçük katkısı olan herkese teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

BORA BAŞARA, Berrak. *Tedaviye Dirençli Major Depresyon Vakalarında rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Meta-Analiz Çalışması*, Doktora Tezi, Ankara, 2023.

Sağlık teknolojileri değerlendirilmesi (STD), özellikle geri ödeme, fiyatlandırma ve teknolojinin kullanımına ilişkin kararlarda yöneticilerin bilimsel karar almalarını sağlayan bir araçtır. Bu tezde, tedaviye dirençli depresyon vakalarında kullanılan ve rehberlerde altın standart olarak belirtilen EKT tedavisi ile rTMS tedavisinin STD metodolojisi kullanılarak maliyet etkililik analizi yapılmıştır. Belirlenen kriterlere uygun çalışmalardan Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeği (HDRS) ile tedavi öncesi ve sonrası oluşan farkı, tedaviye cevap, tam düzelme, tedaviyi yarıda bırakma gibi veriler üzerinden meta-analiz yapılmıştır. Maliyet verileri için, 2019 yılı tüm Türkiye'den 18 yaş üzeri F32-F33 ICD-10 kodu alan ve rTMS ve EKT tedavisi alan kişilerin verileri ile birlikte tedavi sonrası reçete, konsültasyon ve tahlil talepleri uzman görüşü alınarak netleştirilmiştir. Ayrıca, hastanelerin SGK'ya fatura edilen verileri de incelenmiştir. Maliyetler ödeme kurumu bakış açısıyla SUT üzerinden, etkililik ise literatürde belirtilen değerler kullanılarak bir yıl için hesaplanmış ve karar ağacı modeli kullanılmıştır.

EKT tedavisinde rTMS'ye göre depresyonun düzeldiğini gösteren HDRS'de alınan puanlarda düşme daha fazladır (Standartlaştırılmış ortalama fark Hedge's g 0,59 (%95CI -0,09-1,27 $p=0,09$). Tedaviye verilen cevap RR 0,84 (%95CI 0,61-1,16 $p=0,28$) ve tam düzelme hızı risk oranı RR 0,99 (%95 CI 0,59-1,64 $p=0,96$) olup EKT lehinedir Tedaviyi yarıda bırakma riski ise rTMS'ye göre EKT'de daha fazladır RD -0,07 (%95CI -0,14 ile -0,01 $p=0,02$). Psikotik olmayan hastalarda ise tedaviye cevap rTMS lehinedir (RR 1,07 (%95 CI 0,73-1,55, $p= 0,74$).

Maliyet etkililik hesaplamalarına göre rTMS'de QALY başına maliyet 788,19₺ iken EKT'de QALY başına maliyet 8.960,12₺'dir. EKT ile tedavi edilerek 1 QALY için gereken ilave maliyet (İMEO) 68.827,97₺'dir 2019 yılı GSYH'nin 1-3 katı

(52.213₺-156.639₺) olduğundan EKT, rTMS'ye göre maliyet etkilidir. Ancak psikotik olmayan hastalarda rTMS'nin QALY başına maliyeti 801,88₺ iken EKT'nin 10.970,1₺'dir. EKT ile tedavi edilerek elde edilecek bir QALY için gereken ilave maliyet (İMEO) 171.867,2₺'dir. Psikotik olmayan hastalarda rTMS, EKT'ye göre maliyeti daha az, faydası daha fazla olduğu için daha maliyet etkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler

Depresyon, transkraniyal manyetik uyarım, rTMS, sağlık teknoloji değerlendirme, meta analiz, maliyet etkililik

ABSTRACT

BORA BASARA, Berrak. *Assessment of Cost-Effectiveness of rTMS and ECT Treatments in Treatment-Resistant Major Depression Cases: A Meta-Analysis Study*, PhD. Dissertation, Ankara, 2023.

Health technology assessment (HTA) enables managers to make scientific decisions, especially regarding reimbursement, pricing, and the use of technology. Within this thesis, cost-effectiveness analyses of rTMS and ECT treatment were conducted for treatment-resistant depression with HTA methodology. A meta-analysis was done for the differences before and after treatment with the Hamilton depression ranking scale, response, remission, and discontinuation. For cost, the data of people 18+ who received rTMS and ECT treatment with ICD-10 codes F32-F33 and received rTMS and ECT treatment from the e-nabiz system for 2019 in Türkiye, as well as post-treatment prescription, consultation, and analysis requests, were clarified by obtaining expert opinions. The data from invoices to the SSI was analyzed. Costs were calculated from the payment institution perspective using the SUT, and effectiveness was calculated for one year using the values specified in the literature, and the decision tree model was used.

ECT treatment was associated with a higher decrease in HDRS scores, indicating improvement in depression compared to rTMS (Hedge's g 0.59 (95%CI -0.09–1.27; $p=0.09$)). The response to treatment was RR 0.84 (95%CI 0.61–1.16 $p = 0.28$), and the remission rate was RR 0.99 (95% CI 0.59–1.64 $p=0.96$), favoring ECT. The risk of treatment discontinuation was higher in ECT compared to rTMS (RD) -0.07 (95%CI -0.14 to -0.01; $p=0.02$). In non-psychotic patients, response to treatment was better in rTMS (RR 1.07 (95%CI 0.73–1.55, $p=0.74$)).

According to the cost-effectiveness analysis, the cost/QALY in rTMS was ₺788,19, while the cost/QALY in ECT was ₺8,960.12. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is ₺68,827.97. 1-3 times of GDP in 2019 was between ₺52,213 to ₺156,639. So ECT is cost-effective than rTMS. However, in non-

psychotic patients, the cost/QALY of rTMS is ₹801,88, and ECT is ₹10,970.1. ICER is ₹171,867.2. So in non-psychotic patients, rTMS was cost-effective than ECT.

Keywords

Depression, transcranial magnetic stimulation, rTMS, health technology assessment, meta analysis, cost effectiveness

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xix
GİRİŞ	1
1. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİ.....	4
1.2. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNDE TEMEL PRENSİPLER	5
1.3. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNİN AŞAMALARI	6
1.3.1. Konunun Belirlenmesi.....	7
1.3.2. Araştırma/Politika Sorusunun Belirlenmesi	7
1.3.3. Literatür Tarama Stratejisinin Geliştirilmesi.....	8
1.3.4. Protokol Hazırlanması.....	12
1.3.5. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterlerine Göre Yayınların Seçimi	13
1.3.6. Yayınların Değerlendirilmesi	13
1.3.7. Meta Analizin Yapılması	14
1.3.8. STD Raporunun Yazılması	15
1.3.9. Gerektiğinde Çalışmanın Güncellenmesi.....	15
1.4. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNİN ANA BAŞLIKLARI ...	15
1.4.1. Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı	16
1.4.2. Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri.....	17
1.4.3. Klinik Etkililik	17
1.4.4. Güvenlik.....	18

1.4.5. Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme.....	19
1.4.6. Etik Analiz	19
1.4.7. Organizasyonel Yönler.....	20
1.4.8. Sosyal Yönler.....	20
1.4.9. Yasal Yönler	20
2. BÖLÜM: DEĞERLENDİRİLEN SAĞLIK PROBLEMİ- TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON	22
2.1. DEPRESYON NEDİR.....	22
2.2. DEPRESYONUN EVRELERİ.....	23
2.3. DEPRESYONUN TEŞHİSİ.....	24
2.4. MAJOR DEPRESYON	25
2.5. TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON	26
2.5.1. Tedaviye Dirençli Depresyonda Risk Faktörü	29
2.6. TÜRKİYEDE DEPRESYON İLE İLGİLİ YAPILMIŞ HANEHALKI ARAŞTIRMALARI	30
2.6.1. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması (1995-1996).....	30
2.6.2. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Ulusal Hanehalkı Araştırması (UHHA) (2002-2003)	31
2.6.3. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Araştırması (2011).....	32
2.6.4. Türkiye İstatistik Kurumu Türkiye Sağlık Araştırması.....	33
2.7. KLİNİK REHBERLERDE MAJOR DEPRESYON ve TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON TEDAVİSİ	35
2.7.1. CANMAT (Kanada Mood ve Anksiyete Tedavi Ağı).....	35
2.7.2. Duodecim (Finlandiya Kanıta Dayalı Tıp Rehberi).....	36
2.7.3. NICE (National Institute for Health and Care Excellence).....	36
2.7.4. Amerikan Psikiyatri Birliğı (American Psychiatric Association-APA)	37
2.7.5. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	38
2.7.6. Türkiye Psikiyatri Derneğı	39
2.8. TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYONDA NÖROUYARIM TEDAVİLERİ.....	40
2.8.1. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS)	40
2.8.1.1. TMS Tarihçesi.....	40

2.8.1.2. TMS Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması	40
2.8.1.3. Major Depresyon Tedavisinde rTMS Tedavisinin Kullanımı.....	43
2.8.1.4. Depresyonda TMS Uygulama Protokolü.....	43
2.8.1.5. TMS'de Hedef Kitle	47
2.8.1.6. TMS'nin Yan Etkileri.....	48
2.8.1.7. TMS'nin Kontraendikasyonları	48
2.8.1.8. Türkiye ve Avrupa'da rTMS Geri Ödeme Kapsamı	49
2.8.2. Elektrokonvülsif Terapi (EKT)	50
2.8.2.1. EKT'nin Tarihçesi.....	50
2.8.2.2. EKT Etki Mekanizması	52
2.8.2.3. EKT Endikasyon ve Kontraendikasyonları	52
2.8.2.4. EKT Uygulamalarında Anestezi	53
2.8.2.5. EKT Yan Etkileri.....	54
3. BÖLÜM: GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. ÇALIŞMANIN AMACI	56
3.2. ARAŞTIRMA/POLİTİKA SORUSU	57
3.3. STD ÇEKİRDEK MODEL GÖRECELİ ETKİ DEĞERLENDİRME SORULARI	57
3.4. ÇALIŞMANIN KAPSAMI	59
3.5. LİTERATÜR TARAMA STRATEJİSİ	61
3.6. VERİ TOPLAMA VE SENTEZLEME (DATA EXTRACTION)	63
3.7. ÇALIŞMALARIN KALİTE DEĞERLENDİRMESİ	64
3.8. META ANALİZ	65
3.8.1. Çalışmalarda Yer Alan Sürekli Verinin Analizi	67
3.8.2. Çalışmalarda Yer Alan Dikotom Verinin Analizi	69
3.9. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ	70
3.9.1. Maliyet Verileri	70
3.9.2. Etkililik Verileri.....	71
3.9.3. İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO)	72
3.9.4. Duyarlılık Analizi	73
3.9.5. Bütçe Etki Analizi	73
3.9.6. Karar Analizi Modeli.....	74

3.10. ETİK KURUL ONAYI	76
3.11. ÇALIŞMANIN VARSAYIMLARI	76
3.12. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	77
4. BÖLÜM: BULGULAR	79
4.1. LİTERATÜR TARAMASININ SONUÇLARI VE KLİNİK ETKİLİLİK ANALİZLERİNE DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALARIN ÖZELLİKLERİ	79
4.1.1. Seçilen Çalışmaların Yanlılık Risk Değerlendirmesi	86
4.2. KLİNİK ETKİLİLİK	90
4.2.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası HDRS Test Sonuçlarının Arasındaki Fark	90
4.2.2. Tedaviye Cevap (Response) Hızı	95
4.2.3. Tam Düzelme (Remisyon) Hızı	101
4.2.4. Tedaviyi Yarıda Bırakma.....	101
4.2.5. Tedavilerin Yan Etkileri	102
4.2.6. Tedavilerin QALY Değerleri	103
4.3. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME	104
4.3.1. Tedavi Alan Kişilerin Bazı Demografik Özellikleri	104
4.3.2. Tedavilerin Kişi Başı Maliyetleri	105
4.3.3. Tedavilerin Maliyet Etkililik Analizleri.....	108
4.3.3.1. Psikotik Olmayan Kişilerde Tedavinin Maliyet Etkililik Analizi	110
4.3.4. Duyarlılık Analizi	112
4.3.5. Bütçe Etki Analizi	113
5. BÖLÜM: TARTIŞMA	115
5.1. KLİNİK ETKİLİLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	116
5.2. MALİYET ETKİLİLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	122
SONUÇ ve ÖNERİLER	126
KAYNAKÇA	131
EK 1. ORJİNALLİK RAPORU	146
EK 2. ETİK KURUL ONAYI/İZİNİ	148
EK 3. TARANAN VERİ TABANLARI	150
EK 4. ANAHTAR KELİMELEİN BELİRLENMESİ İÇİN YAPILAN TARAMA	152

EK 5. SAĞLIK BAKANLIĞI VERİLERİNİN KULLANIMI İÇİN MAKAM OLURU YAZISI	153
EK 6. İLAVE META ANALİZ BULGULARI	154

KISALTMALAR DİZİNİ

APA	: American Psychiatric Association
BL	: Bilateral/ Çift taraflı
BDI	: Beck Depression Inventory-Beck Depresyon Envanteri
CANMAT	: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DBS	: Derin Beyin Uyarımı (Deep Brain Stimulation)
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMPFK	: Dorsomedial Prefrontal Korteks
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
EUnetHTA	: European Network for Health Technology Assessment
EUROSTAT	: Avrupa Birliği İstatistik Ofisi
FDA	: Food and Drug Administration
GSYİH	: Gayri Safi Yurtiçi Hasıla
HDRS	: Hamilton Depresyon Rating Scale/Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeği
HTA	: Health Technology Assessment
ILO	: International Labour Organization
INAHTA	: Uluslararası Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi Ağı Ajansı- International Network of Agencies for Health Technology Assessment
İMEO	: İlave Maliyet Etkililik Oranı
ICD-10	: International Classification of Diseases
MADRS	: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale- Montgomery- Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği
MDD	: Major Depressive Disorder-Major Depresif Bozukluk
MST	: Magnetic Seizure Therapy
MT	: Motor Threshold
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

QALY	: Quality Adjusted Life Years
RevMan	: Review Manager
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
rTMS	: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
rTMU	: Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarım
SD	: Standard Deviatin/ Standart Sapma
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
STD	: Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
tDCS	: Transkraniyal direk akım uyarımı
TDD	: Tedaviye dirençli depresyon
TSA	: Trisiklik Antidepresan
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
UL	: Unilateral/ Tek taraflı
VNS	: Vagus Sinir Uyarımı
WFSBP	: World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	: World Health Organization

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı ile İlgili STD Çekirdek Model Soruları	16
Tablo 2. Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları	17
Tablo 3. Klinik Etkililik İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları	18
Tablo 4. Güvenlik İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları.....	19
Tablo 5. Depresyon İle İlgili Bazı Durumların Yerleşim Yerine ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	32
Tablo 6. Kişilerin Depresyon Tanısı Alma Durumu	33
Tablo 7. Bireylerin son 12 ay içinde yaşadığı başlıca hastalık/sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı, %, 2014, 2016, 2019	34
Tablo 8. APA'nın Akut Major Depresyon Tedavi Önerisi.....	37
Tablo 9. Tez Konusuna Yönelik Oluşturulan STD Çekirdek Model Soruları ...	58
Tablo 10. Sistemik Derleme Çalışmasında Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri	60
Tablo 11. Sistemik Derleme Sırasında Belirlenen Tarama Stratejisi.....	62
Tablo 12. Cochrane'nin Yanlılık Risk Değerlendirme Yaklaşımı	64
Tablo 13. rTMS ve EKT Tedavilerinde Yer Alan Sürekli Veriler	68
Tablo 14. Deney ve Kontrol Grubu 2X2 Sonuç Tablosu	70
Tablo 15. PRISMA Akış Şeması	80
Tablo 16. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri.....	82
Tablo 17. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki Hastaların Özellikleri.....	84
Tablo 18. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalarda rTMS Tedavisine İlişkin Bilgiler	85
Tablo 19. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalarda EKT Tedavisine İlişkin Bilgiler	87
Tablo 20. QALY ve Olasılık Değerleri	103

Tablo 21. 2019 Yılı 18 Yaş ve Üzeri F32-33 Tanı Kodunu Alıp rTMS ve EKT Tedavisi Gören Kişilerin Demografik Özellikleri	104
Tablo 22. 2019 Yılı Depresyon Tanısı Almış Kişilerde Kişi Başı rTMS Maliyeti.....	106
Tablo 23. 2019 Yılı Depresyon Tanısı Almış Kişilerde Kişi Başı EKT Maliyeti	107
Tablo 24. rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri.....	109
Tablo 25. Psikotik Olmayan Kişilerde rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri	111
Tablo 26. Duyarlılık Analizi Sonrası rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri	113
Tablo 27. Yıllara Göre rTMS ve EKT Tedavisi Alan Kişi Sayısı	113
Tablo 28. rTMS ve EKT Tedavilerinin Bütçe Etki Analizi.....	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. rTMS İle Oluşan Manyetik Alan.....	42
Şekil 2. rTMS Uygulanan DLPMK'nın Beyindeki Konumu	44
Şekil 3. Motor Eşik Belirlenirken Gözlemlenen El Kasları	45
Şekil 4. Maliyet Etkililik Düzlemi	72
Şekil 5. TDD Hastalarında Karar Ağacı Modeli	76
Şekil 6. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmaların Cochrane Yanlılık Risk Tablosu	89
Şekil 7. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları.....	91
Şekil 8. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Psikotik ve Psikotik Olmayan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	92
Şekil 9. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin MT≤90 ve MT ≥100 Olarak Uygulanan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	93
Şekil 10. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin 10 Hz ve 20 Hz Olarak Uygulanan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	94
Şekil 11. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Kullanılan Çalışmaların Huni Grafiği	94
Şekil 12. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (Wang 2004 ve Keshtkar 2011 çalışmaları hariç)*	95
Şekil 13. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	96
Şekil 14. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Psikotik Hastalar ve Psikotik Olmayan Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	97
Şekil 15. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Kullanılan Hertz Büyüklüğüne Göre Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	98

Şekil 16. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Motor Eşik Seviyesine Göre Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	99
Şekil 17. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Kullanılan Çalışmaların Huni Grafiği	100
Şekil 18. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (Keshtkar 2011 hariç)*	100
Şekil 19. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tam Düzleme Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	101
Şekil 20. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviyi Yarıda Bırakma Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları	102
Şekil 21. TDD Vakalarında Karar Ağacı	108
Şekil 22. İMEO'nun Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerindeki Yeri	110
Şekil 23. Psikotik Olmayan TDD Vakalarında Karar Ağacı	111
Şekil 24. Psikotik Olmayan Kişilerde İMEO'nun Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerindeki Yeri.....	112

GİRİŞ

Sağlık sisteminin tüm paydaşları; toplumun sağlık seviyesini yükseltmeyi, vatandaşlarına en yüksek kalitede sağlık hizmeti sunmayı hedeflemektedir. Bu amacı gerçekleştirmek için sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirliğin ve hakkaniyetin sağlanması, hizmet kalitesinin ve verimliliğin artırılması, hasta memnuniyetinin yükseltilmesi gerekmektedir. Bununla beraber hasta ve hekimlerin talepleri ile birlikte teknolojik ürünlerin sayısı da gün geçtikçe artmakta, ancak ulusal kaynaklar sınırlı kalmaktadır. Mevcut kaynakların verimli kullanılması ve hedeflenen sağlık çıktılarına ulaşılması için her zaman kanıta dayalı bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Tıbbi teknoloji; hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi için olduğu kadar hastaların rehabilitasyonu için de kullanılan ilaçları, tıbbi malzeme ve cihazları, tetkikleri, tıbbi işlem ve tedavileri içerir. Etkin sağlık hizmeti, sınırlı kaynakların verimli kullanılmasını gerektirmektedir. Artık teknolojilerin klinik etkililiği yanında hangi teknolojinin daha etkili olduğu, hangisinin daha güvenli olduğu gibi hususlar da değerlendirilmek durumundadır. Birçok ülke sağlık hizmetlerinden elde edilen çıktıları değerlendirmekte, kaynakların verimli kullanılması gerektiğine daha çok önem vermektedir.

Sağlık teknolojileri değerlendirilmesi (STD), sağlık politikalarının belirlenmesinde, kararlarının bilimsel temellere dayalı olarak alınmasında en önemli araçlardan biridir. Kısaca STD “bir sağlık teknolojisinin kullanımında; klinik etkililik, maliyet, maliyet etkililik, güvenlik, sosyal, yasal ve etik yönleri ile ilgili bilgileri sistematik, şeffaf, tarafsız bir şekilde özetleyen multidisipliner bir analizdir” diye tarif edilmektedir (Banta vd., 2006, ss. 225–226; Beecroft, 2016, ss. 1–2). STD, özellikle geri ödeme, fiyatlandırma ve teknolojinin kullanımına ilişkin aşamalarda bilimsel karar alınmasını sağlayan bir süreçtir (Drummond vd., 2008, ss. 245–246).

Bu tezde, tedaviye dirençli major depresyon vakalarının tedavisinde kullanılan rTMS ve EKT tedavilerinin STD metodolojisi kullanılarak değerlendirilmesi yapılmıştır. rTMS'nin TDD vakalarının tedavisindeki yeri nedir, altın standart olarak klinik rehberlerde yer alan EKT ile karşılaştırıldığında maliyet etkililik açısından uygun mudur?, "rTMS'nin tedaviye dirençli depresyon vakalarında ödeme sistemi içerisine alınması uygun mudur?" sorularına kanıta dayalı cevap verilmeye çalışılmıştır. Böylece politika yapıcılara, karar vericilere ve geri ödeme kurumlarına bilimsel kanıt sağlanması amaçlanmıştır.

Major depresyon, dünyada 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen, sık görülen, kronik bir hastalıktır ve hastalık yükünün en önemli nedenlerinden biridir. Covid-19 Pandemisi sonrası tüm dünyada ve Türkiye'de görülme sıklığı ve hastalık yükü daha da artış göstermiştir (Santomauro vd., 2021, s. 1706). Depresyon hastalarının yaklaşık üçte ikisi antidepresan tedavisinden fayda görmemektedir (Cesar & Chavoushi, 2013, s. 38). Elektrokonvülsif terapi (EKT), tedaviye dirençli depresyonda (TDD) en etkili tedavi yöntemi olarak değerlendirilmesine rağmen (Milev vd., 2016, ss. 561–565), bu uygulamada anesteziye ihtiyaç duyulması, hastane yatışı gerektirmesi, nöbet geçirmeyi tetiklemesi, kognitif yan etkilerin görülmesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (Erdös vd., 2017, ss. 37–40; NP İstanbul Beyin Hastanesi, 2017, ss. 3–5). Bu nedenle TDD vakalarında daha etkili, daha tolere edilebilen, daha ucuz yeni tedavi yöntemlerinin depresyon tedavisindeki yerinin araştırılması önem kazanmaktadır. EKT yerine önerilen alternatif tedavilerden birisi de Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarımdır (rTMS).

rTMS, beynin dış yüzeyinden belli bir bölgenin manyetik dalgalarla uyarılması tekniğidir. Uygulama sırasında hastalar uyanık kalmaktadır. Bu nedenle seans sonrasında anestezi alınmadığından ayılma, kendine gelme gibi bir süreç yaşanmamaktadır. Hastalar rTMS tedavi sonrası günlük yaşamlarına geri dönebilmektedir. Hastane yatışı gerektirmemektedir. Kognitif yan etki, çalışmalarda rapor edilmemiştir (Erdös vd., 2017, s. 38; Ren vd., 2014, s. 182).

rTMS ve EKT tedavilerini karşılaştıran çok fazla yayın ve meta analiz çalışması bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bir yayında rTMS'nin major depresif bozuklukta tedavi edici etkisinin EKT ile karşılaştırılabilir seviyede olduğu belirtilirken (Janicak vd., 2002, ss. 664–665), başka bir çalışmada rTMS'nin EKT kadar etkili olmadığı belirtilmektedir (Eranti vd., 2007, s. 73). Yapılmış meta analiz çalışmalarında da durum aynıdır. Ancak bu çalışmalarda metodolojik bazı sınırlılıkların bulunduğu, çalışmaların yanlılık ve kalite açısından değerlendirmelerinin yeterince yapılmadığı görülmüştür. Ayrıca, sadece majör depresyon hastalarını içeren yayınları dahil eden başka bir meta analiz çalışması tespit edilememiştir. Türkiye'de bu konuda yapılmış herhangi bir meta analiz çalışması ve maliyet etkililik çalışması da bulunmamaktadır.

Tezin "1. Genel Bilgiler" Bölümünde; STD metodolojisi hakkında Cochrane ve EUnetHTA standartları göz önüne alınarak genel bilgiler verilmiştir. İkinci bölümde depresyonun dünyada ve Türkiye'deki durumu, TDD, ulusal ve uluslararası klinik rehberlerde TDD tedavi protokolü, rTMS ve EKT tedavileri hakkında sağlık teknoloji değerlendirmesi metodunda yer alan "çekirdek model soruları" da dikkate alınarak cevaplandırılmaya çalışılmıştır. Üçüncü bölümde, rTMS ve EKT tedavilerinin literatür tarama, meta analiz ve maliyet etkililik analizlerinin metodolojileri hakkında bilgi verilmiştir Dördüncü bölümde STD metodolojisine göre rTMS ve EKT tedavisinin meta analiz sonuçları ve maliyet etkililik analizleri sunulmuştur. Her iki teknolojinin Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından belirlenen sağlık uygulama tebliği (SUT) fiyatları üzerinden maliyeti ve maliyet etkililiği değerlendirilip TDD vakalarında hangi teknolojinin daha uygun olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır.

1. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER

1.1. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİ

Sağlık teknolojisi; önleme, tanı, tedavi ve rehabilitasyon gibi, hastalıkların oluşması öncesi ve sonrasındaki her aşamada son derece önemlidir. En kısa tanımı ile Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin birçok yönü ile incelenmesi ve yorumlanmasıdır. İncelenen teknoloji, By-Pass veya kalça ameliyatı gibi cerrahi müdahaleleri de içeren her türlü tıbbi müdahaleler olabileceği gibi, tıbbi cihazlar, ilaçlar, sağlık sistemleri de olabilmektedir (Beecroft, 2016, ss. 1–2; Yiğit & Erdem, 2016, s. 217).

Teknoloji, insanlık yararına kullanılan her türlü makine, donanım, alet olarak düşünülebilmektedir. Hatta daha da geniş perspektifte sistemleri, teknikleri içerebilir. Bu terminoloji geniş anlamıyla da kullanılabilir, daha spesifik alanlarda da kullanılabilir. Sağlık teknolojisi de bu spesifik alanlardan biridir. Eskiden tıp ile ilgili teknolojilerin değerlendirilmesi için “Tıbbi teknoloji değerlendirilmesi” terimi kullanılırken 1980’lerden sonra “Healthcare- Sağlık bakımı teknoloji değerlendirilmesi” terimi kullanılmaya başlanmıştır. 1990’lardan sonra ise “Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi” terimi daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Banta, 2009, s. 8).

En çok bilinen resmi STD tanımı Uluslararası Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi Ağı Ajansıdır (INAHTA-International Network of Agencies for Health Technology Assessment). INAHTA, STD’yi “Sağlık teknolojisinin geliştirilmesi, araştırılan teknolojinin dağıtımı ve kullanımının tıbbi, ekonomik, sosyal, etik sonuçlarını araştıran multidisipliner bir politika analizidir” şeklinde tanımlamaktadır (Banta vd., 2006, ss. 225–226; Beecroft, 2016, ss. 1–2). Tanımda da ifade edildiği gibi, sadece ekonomik değerlendirme yapmak STD için yeterli değildir. Bu değerlendirmelerin tıbbi açıdan da yapılması ve sistematik, şeffaf ve tarafsız bir şekilde olması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de STD’yi tanımlarken sağlık teknolojisinin etkisinin sistematik olarak değerlendirilmesi

gerektiği üzerinde durmaktadır (WHO Medical Device Technical Series, 2011, s. 8)

Karar vericiler politik kararlar alırken birçok faktörden etkilenebilmektedir. Politik gündem, baskı grupları, yaşanan tecrübeler, yargı bu faktörlerden bazılarıdır. STD'nin esas amacı politik kararlar alınırken karar vericilere kanıta dayalı bilgi sunmak ve bilimsel destek vermektir (Yiğit & Erdem, 2016, s. 218). Araştırılan teknolojinin kullanımı, geri ödemesi, fiyatlandırması gibi konularda bilimsel kararlar alınmasına yardımcı olmaktadır. Sağlık sisteminin tüm paydaşları vatandaşlara en yüksek kalitede sağlık hizmetini sunmayı hedeflemektedir. Ancak talepler sınırsız, ulusal kaynaklar kısıtlıdır. Ayrıca teknolojik ürünlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle; kullanılan/ kullanılacak olan ilaçlar, tıbbi malzeme veya cihazlar; klinik etkililik, hasta güvenliği, ekonomik etki, sosyal, hukuksal ve etik açılarından değerlendirilmek zorundadır (Drummond vd., 2008, ss. 245–246).

STD yapılırken değerlendirilen teknolojinin hangi sağlık faydalarının olduğu, getirdiği mali yük, hangi hastalar için ve ne kadarlık bir süre tedavi gerektirdiği ile ilgili konular raporda belirtilmelidir. Değerlendirmenin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınmalıdır. STD çalışmaları genellikle bağımsız kurumlar ve üniversiteler tarafından yapılmaktadır. İngiltere'de NICE, Avustralya'da Farmasotik Faydalar Danışma Komitesi (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee-PBAC) bu kurumlara örnek verilebilir. Sürece sağlık teknolojisi üreticileri, hastalar ve sağlık çalışanları da katkı sağlayabilmektedir (Beecroft, 2016, ss. 1–3).

1.2. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNDE TEMEL PRENSİPLER

STD uygulamasının doğru bir şekilde yapılabilmesi için kabul görmüş bazı prensipler bulunmaktadır. En çok kabul gören, Drummond ve arkadaşlarının önerdiği prensiplerdir. STD yapılırken göz önüne alınması gereken bu temel

prensipler dört kategoride değerlendirilmektedir (Drummond vd., 2008, ss. 247–257):

1. STD Programının Yapısı

- a. Amaç ve kapsam açık olmalıdır
- b. Tarafsız ve şeffaf olmalıdır
- c. Konu ile ilgili literatürdeki tüm teknolojileri içermelidir
- d. Öncelikleri belirlemede açık olunmalıdır

2. STD'nin Metodolojisi

- a. Maliyet ve fayda analizlerinde kabul görmüş yöntemler kullanılmalıdır
- b. Geniş kapsamlı kanıt ve sonuçları içermelidir
- c. Toplumsal bakış açısı benimsenmelidir
- d. Tahminlerle ilgili belirsizlikleri saklamamalıdır
- e. Genellenebilir ve aktarılabilir olmalıdır

3. STD'yi yürütmek için aşamalar

- e. Tüm paydaş gruplarını içermelidir
- f. Mevcut tüm verileri kapsamalıdır
- g. STD'nin uygulanması izlenmelidir

4. STD'yi karar verme için kullanmak

- a. Zamanlaması uygun olmalıdır
- b. Karar vericilere sonuçlar, uygun bir şekilde iletilmelidir
- c. STD ile karar süreci arasındaki ilişki şeffaf olmalıdır

1.3. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNİN AŞAMALARI

Uluslararası Kurumların da kabul ettiği STD metodolojisi ve çalışma usul ve esaslarına ilişkin aşamalar aşağıda belirtilmiştir. Tüm STD raporlarında benzer bir sıralama ile çalışmalar yapılmaktadır.

1.3.1. Konunun Belirlenmesi

İncelenecek olan teknolojinin klinik ve ekonomik etkisi fazla ise veya teknolojinin işe yarayıp yaramadığına dair farklı görüşler varsa bu gibi durumlarda STD çalışması yapmak tercih edilmektedir (Dickersin, 2017a, s. 1).

1.3.2. Araştırma/Politika Sorusunun Belirlenmesi

STD tarafından cevaplanması istenilen politika sorusu, geri ödeme kurumları ve üreticiler için en önemli adımdır. Çünkü bu sorunun cevabına göre incelenen teknolojinin desteklenip desteklenmeyeceği netleşmektedir. Araştırma/politika sorusunun belirlenmesi için öncelikle "PICO"nun belirlenmesi gerekmektedir. PICO'nun açıklaması aşağıda verilmiştir. (Dickersin, 2017a, ss. 1–10).

P (Population/Problem/Patient) (Evren,Nüfus/Sorun/Hasta): Çalışmanın yapıldığı evreni, nüfusu, hasta grubunu tanımlamaktadır. Derleme yapılırken seçilmesi düşünülen hasta/hasta grubu; çalışmanın farklı boyutlarını görebilmek için yeterince geniş, aynı zamanda da anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için yeterince dar tutulmalıdır. Aynı zamanda aşağıda yer alan hususlar mutlaka göz önüne alınmalıdır.

- Hastalık veya durum nasıl tanımlanmış?
- Bu kişileri tanımlayacak en önemli özellikler nelerdir?
- Konu ile ilişkili demografik özellikler var mıdır? (Yaş, cinsiyet, etnik köken gibi)
- Konu için hangi mekân seçilmiş? (Hastane, toplum vb.)
- Teşhisi kim koymalı?
- Derleme yaparken dışarıda bırakılması gereken hasta/hasta grupları var mıdır?
- Daha küçük gruplarla yapılmış çalışmalar nasıl dahil edilmiş?

I (Intervention) (Müdahale/Girişim): Çalışma konusu olan girişimi/müdahaleyi, çalışmanın yapıldığı nüfusa yönelik olarak tanımlamaktadır.

C (Comparator/Comparision) (Mukayese /Karşılaştırma): Çalışmada girişimin/müdahalenin alternatifi olan tedaviyi tanımlamaktadır.

- Deneysel ve kontrol müdahaleler nelerdir?
- Müdahalenin farklı varyasyonları var mıdır? (Doz, uygulama şekil, sıklık, uygulayan kişi, uygulanan zaman, süre vb.)
- Tüm varyasyonlar dahil edilmiş midir? (Örneğin, müdahalede klinik olarak etkisiz olan kritik dozlar var mı?)

O (Outcome/Çıktı): Çalışma konusu olan müdahalenin/girişimin alternatiflerine göre değerlendirileceği sonuçları tanımlamaktadır. Çıktılar; sağkalım (mortalite), klinik olaylar (inme veya kalp krizi), hastalar tarafından ifade edilen çıktılar (semptomlar, yaşam kalitesi), yan etkiler, yük (yaşam biçimindeki kısıtlılıklar, testlerin sıklığı), ekonomik çıktılar (maliyet ve kaynak kullanımı) olabilmektedir (Dickersin, 2017b; Higgins, JPT, 2011).

1.3.3. Literatür Tarama Stratejisinin Geliştirilmesi

Literatür tarama stratejisi oluşturulurken; hangi veri tabanlarının kullanılması gerektiği, veri tabanında araştırma yapılırken ne tür stratejilerin belirlendiği, araştırmanın hangi tarihler arasını kapsadığı, dahil etme ve hariç tutma kriterleri gibi konular önceden belirlenmelidir. Ayrıca bulunan yayınların ve özetlerin bağımsız farklı 2 kişi tarafından değerlendirilmesi (duplicate screening) ve tüm bu yapılanların nasıl dokümanite edildiği, araştırmaya başlarken belirlenmelidir (Twose, 2017b, ss. 1–4).

1.3.3.1. Veri Tabanları

En önemli bibliyografik veri tabanları;

- PubMed/Medline: Birçok kişi Medline ve PubMed'i birbirinin yerine kullanmaktadır. Aslında PubMed; Medline'daki 27 milyondan fazla biyomedikal yayını, yaşam bilimleri dergilerini ve online kitapları içermektedir.
- EMBASE: Avrupanın Medline'ı olarak da isimlendirilmektedir. Elsevier tarafından sağlanmakta, 19 milyondan fazla kayıt ve 7000'den fazla süreli yayın bulunmaktadır. Medline'daki yayınları ve buna ek olarak Amerika dışındaki yayınları da içermektedir.
- Cochrane Central Registrar of Controlled Trials (CENTRAL): Medline ve Embase'deki randomize kontrollü çalışmaları ve kontrollü klinik çalışmaları içermektedir. Cochrane derleme gruplarının çalışmalarına da ulaşılabilir (Twose, 2017c, ss. 4–8).

Bunun yanında konuya özel veri tabanları da bulunmaktadır:

- CINAHL; hasta bakımı, hemşirelik ve benzer konulardaki dergileri içeren bir veri tabanıdır.
- PsychINFO; Amerikan Psikiyatri Birliği (APA-American Psychiatric Association) tarafından, 1887 yılından günümüze kadarki, psikoloji ile ilgili konularda hazırlanmış, 2 milyondan fazla makale, kitap, tez ve rapor özetlerine erişim sağlayan bibliyografik bir veri tabanıdır.

Citation veri tabanlarına örnek olarak Web of Science ve Scopus verilebilir:

- Web of Science: Sosyal Bilimler, Fen Bilimleri, Sanat ve İnsani Bilimleri konu alan; 148.000 konferans bildirisi, 12.000'den fazla dergiyi düzenli olarak tarayan prestijli yayınlara ulaşılmasını sağlamaktadır.
- Scopus: 2004'ten beri Elsevier tarafından özet ve alıntı veri tabanı olarak sunulmaktadır. 15.000'den fazla yayın, 500 konferans bildirisini içermektedir. 33 milyondan fazla özete ulaşmak mümkündür (Higgins & Green, 2008, ss. 105–106).

Tezleri aramak için ProQuest, www.theses.com siteleri örnek verilebilir.

Gri literatür taraması yapmak sistematik derleme yapanların önemle üzerinde durması gereken bir konudur. Gri literatürün birçok tanımı olsa da Cochrane, “resmi olarak bir kitap veya dergide yayımlanmamış” kaynakları gri literatür olarak tanımlamaktadır (Higgins & Green, 2008, s. 549). Opengrey (Avrupa’daki gri literatür hakkında bilgi vermektedir), SIGLE gibi veritabanları bulunmaktadır (Higgins & Green, 2008, ss. 106–107; Twose, 2017c, s. 4).

PsycEXTRA da psikoloji, davranış bilimi ve sağlık konusunda gazete, magazin, teknik ve yıllık raporları, hükümet raporları yer almaktadır. PsycINFO’nun kardeş veri tabanıdır. Kapsam olarak birbirleri ile çakışmamaktadır (www.apa.org/psycextra/) (Higgins & Green, 2008, ss. 106–108).

Sistematik derleme yapılırken sadece yayımlanmış makalelerin değil yayımlanmamış makalelerin de değerlendirmelere katılması önem arz etmektedir. Kişisel ilişkilerle bu yayınlara ulaşılmaya çalışmak dışında yayımlanmamış çalışmaların taranabileceği bazı web siteleri de bulunmaktadır. www.clinicaltrials.gov, www.centerwatch.com, www.controlled-trials.com, DSÖ’nün www.who.int/ictcp/en, Food and Drug Administration (FDA)’in yaptığı çalışmalar, www.scirus.com gibi siteler örnek olarak verilebilir (Twose, 2017c, ss. 20–21).

Sistematik kartopu yöntemi ile bir yayından başlayıp bu yayının referans listesinden diğer yayınları arayarak tarama alanını genişletmek de mümkündür. Bunun yanında Medline ve Embase’de “Benzer yayınlar” bölümü incelenerek de yayın sayısı arttırılabilir (Twose, 2017c, ss. 20–21).

STD’de, sadece bir veri tabanından araştırma yaparak araştırma sorusu ile ilgili literatür taramak doğru değildir. Bu konu ile ilgili Lawrence’ın yaptığı bir araştırmada, EMBASE, MEDLINE, PsychINFO ve Web Of Science gibi en çok kullanılan bibliyografik veri tabanlarına aynı anahtar kelimeler girilerek ne kadar yayına ulaşılabilineceğine bakılmış, hiçbir veri tabanının tek başına konu ile ilişkili tüm yayınları bulamadığı tespit edilmiştir. Sadece bir veri tabanını kullanarak

mevcut yayınların sadece %16,7-81,5 (medyan %43,4)'ine ulaşıldığı görülmüştür (Lawrence, 2008, s. 401).

1.3.3.2. Kontrollü Sözlük

Birçok büyük bibliyografik veri tabanlarında standart terminoloji listesi bulunmaktadır. Bu liste sayesinde farklı yazım şekilleri, eş anlamlı terminolojiler, çoğul yazımlar, ilişkili ifadeler kontrollü sözlükteki terminoloji ile eşleştirilmektedir. Bu şekilde tutarlılık sağlanmaktadır. Literatür taramalarında sadece “anahtar sözcük” kullanılırsa bu sözcükleri kullanmayan birçok makaleyi kaçırma şansı olmaktadır. Eğer sadece “kontrollü sözlük” kullanılırsa bu sefer de henüz dizinlenmemiş makaleler bulunamayacaktır. Bu nedenle sistematik derleme yapılırken hem “anahtar sözcüklerin” hem de “kontrollü sözlük” terimlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir (Twose, 2017c, ss. 26–27). Medline veri tabanında MESH sözlüğü, EMBASE veri tabanında EMTREE sözlüğü bu amaçla hazırlanmış sözlüklerdir.

1.3.3.3. Yüksek Kalite Tarama Stratejisinin Aşamaları

1. Basit tarama stratejisi: Eldeki mevcut bir araştırma dokümanı ile başlanmaktadır. Bu dokümandaki terminolojiler kullanarak basit bir tarama stratejisi geliştirmektedir.
2. Bu strateji ile literatür taraması yapıp elde edilen dokümanlar değerlendirilerek “Anahtar Kelimeler Tablosu” oluşturulmaktadır. Derleme için en uygun anahtar kelimeler belirlendikten sonra kontrollü sözlük terminolojisi ile birlikte kelimeler değerlendirilip tarama stratejisi tekrar gözden geçirilmektedir.
3. Gözden geçirilen strateji ile tarama tekrarlanmaktadır.
4. Eğer gerekli ise aşama 2’den 4’e kadar basamaklar tekrar edilmelidir.
5. Uygun olduğuna karar verilen tarama stratejisi ile tarama yapılmaktadır (Twose, 2017a, ss. 1–4).

Tarama stratejisi geliştirilirken “Araştırma/politika sorusu”nun bölümlere ayrılarak değerlendirilmesi önerilmektedir. PICO’nun (Population, Intervention, Comparator, Outcome) (Nüfus, Girişim, Karşılaştırma, Çıktı) belirlenmesi ile birlikte her bir unsur için eş anlamlı farklı terminolojiler belirlenmelidir. AND, OR, NOT gibi “boolean operatörleri”ni de kullanarak araştırma sorusunun tarama motorlarının anlayacağı bir dile çevrilmesi mümkün olmaktadır (Twose, 2017a, ss. 4–5).

Sonuç olarak tarama stratejisi şu hale getirilmelidir:

(Population OR eş anlamlı#1 OR eş anlamlı#2...) AND
 (Intervention OR eş anlamlı#1 OR eş anlamlı#2...) AND
 (Comparator OR eş anlamlı#1 OR eş anlamlı#2...) AND
 (Outcome OR eş anlamlı#1 OR eş anlamlı#2...)

Anahtar kelimeler belirlenirken kelimelerin tekil veya çoğul olarak yazılması, kısaltmaların kullanımı, farklı yazımların varlığı (Amerikan ve İngiliz İngilizcesinde farklı şekilde yazımlar) gibi nedenler taramanın sınırlı kalmasına neden olabilmektedir. Bu durumlarda farklılık yaratan bölüme kadar kelimeyi yazıp sonuna * işareti konarak kelimenin farklı formları da taranabilir (örneğin antibody veya antibodies yerine antibod* olarak kullanılması gibi) (Twose, 2017a, ss. 5–7).

Dil seçimi için bir sınır konması yanlılığa neden olabilmektedir. Tarih sınırı ise araştırılan müdahalenin (ilaç veya tıbbi cihaz) veya konunun hangi tarihten itibaren kullanılmaya başlandığı zamana göre seçilmektedir (Twose, 2017a, ss. 5–7).

1.3.4. Protokol Hazırlanması

Protokol, araştırma sırasında uygulanacak olan adımların açık olarak yazılmasıdır. Geleneksel derlemeden (yani sadece beğenilen ve yapılan araştırmaya uygun olanların seçilmesi) ayrılan en önemli özellik protokolün

araştırma öncesinde hazırlanmasıdır. Araştırmaya dahil edilecek yayınların dahil etme ve hariç tutma kriterleri burada belirtilmelidir (Twose, 2017b, ss. 4–8). Sistemik olarak yapılmayan geleneksel derlemelerde (traditional narrative reviews) ise birçok araştırmacı beğendiği, hipotezine uygun olan yayınları almakta, raporlarını bu yayınlar üzerinden sonuca ulaştırmaktadır. Bu tür araştırmalarda yayınları belirleme, seçme ve değerlendirme için daha önceden belirlenmiş bir standart bulunmamaktadır. Kantitatif analizler nadiren kullanılmaktadır (Twose, 2017b, ss. 4–8).

Sağlık teknoloji değerlendirmesi hangi ülkede yapılıyor olursa olsun sistemik derleme mutlaka yapılmalıdır. Bu klinik etkililik derlemesidir ve STD sürecinin anahtarıdır. Çünkü yeni teknoloji, ilaç veya tıbbi cihazın veya testin mevcut kullanılan yöntemle göre nasıl karşılaştırılacağını söyleyen yöntem sistemik derlemedir. Yanlılığı ve rastgele hataları azaltmak için daha önceden belirlenen bir protokol ile seçilen konu hakkındaki tüm kanıtların sistemik bir yaklaşımla tespit edilmesi gerekmektedir (Beller vd., 2013, s. 3).

1.3.5. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterlerine Göre Yayınların Seçimi

Yayınlar; protokolde belirtilen anahtar kelimelerle, protokolde belirtilen siteler taranarak bulunmaktadır. Duplikasyonlar yani aynı yayınlar tekilleştirilmelidir. Tarama ve seçim süreci titiz bir belgeleme gerektirmektedir. Çalışmaların araştırma/politika sorusu, analitik çerçeveye ilişkin değerlendirmelerin dikkatli yapılması gerekmektedir. Çalışma dahil etme kriterleri çok darsa kritik veriler gözden kaçabilir. Çalışmaların tarafsız bir şekilde seçilmesine, gözlemsel çalışmaların dahil edilmesine ve sürecin belgelenmesine odaklanılmaktadır (Eden vd., 2011, ss. 108–109).

1.3.6. Yayınların Değerlendirilmesi

Bulunan yayınlar ilk önce başlık/özet üzerinden değerlendirilmektedir. Araştırılan konu ile ilgili olan yayınların tam metinlerine ulaşıp her bir yayın için yanlılık risk

değerlendirmesi yapılmaktadır. (Eden vd., 2011, ss. 108–109). Yanlılık değerlendirmesi uygun olan yayınlar uygulanan yöntem açısından da değerlendirilmesi yapılmaktadır. Araştırmaların büyüklüğü, dahil etme ve hariç tutma kriterleri, araştırmanın süresi gibi faktörler incelenmeli, ayrıca araştırmanın gücü, sınırlılıkları gözden geçirilmelidir. Araştırmadan elde edilen sonuçların, uygulanan metodoloji ile ilişkili olup olmadığı; bir yanlılığa neden olup olmadığı değerlendirilmelidir. Değerlendirmelerin sonunda yayınların meta-analize dahil edilmesinin uygunluğuna karar verilmektedir (Eden vd., 2011, ss. 32–34, 175–177).

1.3.7. Meta Analizin Yapılması

Seçilen yayınların sayısı ve incelenen çıktı uygun ise meta analiz yapılabilir. STD raporlarında meta analiz bir kural değildir. Glass 1976'da ve Huque 1988'de meta analizi tanımlamıştır. Huque'a göre meta analiz, belirli bir konuda birbirleri ile birleştirilebilir olan bağımsız araştırmaların verilerinin birleştirilerek yapılan istatistiksel analiz yöntemidir. Bu araştırmalar, sistematik derleme yöntemi ile belirlenir. Birçok kişi meta analizi sistematik derleme ile aynı anlamda kullanmaktadır. Ancak bu iki kavram birbirlerinden farklıdır. Sistematik derleme çalışmalarının hepsi meta analiz içermeyebilir, ancak meta analize sokulan araştırmalar sistematik derlemeden gelmelidir (Açikel, 2009, ss. 165–167).

Meta analiz, etkinin yönünü, etkinin büyüklüğünü ve bu etkinin araştırmalar arasında tutarlı olup olmadığını söylemektedir. Etkinin kanıt gücü ayrıca meta analize alınacak çalışmaların nasıl dizayn edildiği, yanlılık durumu ve belirsizlik değerleri ile de ilişkilidir. Eğer sistematik derlemede birbiri ile yeterince benzer çalışmalar bulunduysa meta analiz bu çalışmaların sonuçlarını kantitatif olarak birleştirip tek bir özet sonuç elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklı ise bu farklılığın nedenlerini irdellemek için de meta analiz kullanılmaktadır (Bakioğlu & Göktaş, 2018, ss. 39–42).

Meta analize alınacak olan çalışmaların birbirleri ile birebir aynı olması çok rastlanır bir durum değildir. Çalışmalar birbirleri ile benzerdir ancak yeterince benzer olup olmadığını meta analizi yapan kişi değerlendirmelidir. Çalışmaların birleştirilebilir olduğuna karar verilirken bu çalışmaların klinik sorusunun temel bileşenlerinin aynı olması gerekmektedir. Çalışmaların tedavi etkisi aynı ise, çalışmadaki farklılıklar tedavi etkisini etkilemiyorsa ve tedavi etkisi çalışmalarda benzer şekilde ölçülmüş ve raporlanmışsa bu çalışmalar kullanılarak meta analiz yapılabilir. “Meta analize dahil edilen çalışmalar ne kadar iyi ise meta analiz de o kadar iyidir, sonuçlar o kadar kesindir” denebilir. Eğer araştırılan konu ile ilgili yeterince kaliteli/iyi çalışma bulunamadıysa meta analiz yapmak doğru değildir (Açıkel, 2009, ss. 164–172).

1.3.8. STD Raporunun Yazılması

Tüm yönleriyle kanıtların değerlendirilip politika yapıcılara bir öneride bulunulması gerekmektedir. Raporda önerilenlerin politik olarak yaşamın içine entegre edilmesi ve etkilerinin izlenmesi STD'nin önemli bir basamağıdır (Dickersin, 2017a, ss. 2–5).

1.3.9. Gerektiğinde Çalışmanın Güncellenmesi

STD raporunda belirtilen öneriler, yeni yayınların literatüre dahil olması veya farklı sonuçlar içeren değerlendirmeler olduğunda, farklı kurumlar tarafından tekrarlanabilir (Dickersin, 2017a, ss. 2–5).

1.4. SAĞLIK TEKNOLOJİ DEĞERLENDİRMESİNİN ANA BAŞLIKLARI

STD değerlendirmesi hızlı ve geniş olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Hızlı değerlendirmede sağlık problemi, değerlendirilen teknolojinin ve karşılaştırması yapılan teknolojinin özellikleri, güvenlik ve klinik etkililik başlıkları değerlendirmeye alınmaktadır. Geniş STD değerlendirmesinde ise ekonomik değerlendirme, organizasyonel, sosyal ve hukuksal yönler, etik analiz de

değerlendirmeye dahil edilmektedir (EUnetHTA, 2015a, ss. 8–9, 2016, s. 26). Bu bölümde özellikle STD uzmanları tarafından kabul görmüş olan, EUnetHTA tarafından oluşturulan STD ana başlıkları ve içerikleri üzerine bilgiler verilmiştir. Bu nedenle ana kaynak olarak EUnetHTA'nın kaynakları kullanılmıştır.

1.4.1. Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı

Bu başlıkta değerlendirmeye alınan teknolojinin hedeflediği nüfus, değerlendirilen hastalığın epidemiyolojisi, hastalık yükü tanımlanmaktadır. Teknolojinin uygunluğu, kullanım şekli, ömrü, ruhsatlandırma durumu ve alternatif teknoloji belirtilmektedir. Değerlendirilen teknolojinin sağlık problemindeki etkisi ve ileride ne kadar etkili olabileceği de bu bölümde değerlendirilmektedir. Bu alanda oluşturulan rapor STD araştırmacılarına önemli bir arka plan bilgisi sunmaktadır. Diğer STD başlıklarında çalışan araştırmacılar da bu başlıkta oluşturulan bilgileri kullanarak kendi kısımlarındaki çalışmalara zemin hazırlayabilirler. “Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı” ile ilgili STD Çekirdek Model sorularının bazıları Tablo 1’de yer almaktadır (EUnetHTA, 2016, ss. 27–28).

Tablo 1. Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı ile İlgili STD Çekirdek Model Soruları

Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı
A0002 Değerlendirmede ele alınan hastalık veya sağlık koşulu nedir?
A0003 Hastalık veya sağlık koşulu için bilinen risk faktörleri nelerdir?
A0004 Hastalığın veya sağlık koşulunun doğal seyri nedir?
A0005 Hastalığın belirtileri ve yükü nedir?
A0006 Hastalığın toplum için sonuçları nelerdir?
A0020 Teknoloji hangi durumlar için pazarlama ruhsatı veya CE yetkisi almıştır?
A0021 Teknolojinin geri ödeme durumu nedir?
A0024 Hastalık veya sağlık durumu teşhisi mevcut rehberlerde veya pratikte nasıl yapılmaktadır?
A0025 Mevcut rehberlerde veya pratikte hastalık veya sağlık durumu nasıl yönetilmektedir?
A0018 Mevcut teknolojiye alternatif diğer yöntemler nelerdir?
A0007 Değerlendirmede hedef popülasyon nedir?
A0023 Hedef popülasyonda kaç kişi vardır?
A0011 Teknoloji şu an ve ileride ne kadar kullanılmaktadır?
A0009 Teknoloji, hastalığın hangi sonuçlarını/yüklerini hedef almıştır?

Kaynak: EUnetHTA

1.4.2. Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri

Bu başlıkta teknolojinin temel özellikleri ve teknoloji hakkında genel bilgiler verilmektedir. Teknolojinin geliştirildiği zaman, ne amaçla geliştirildi, bu teknolojiyi kimler kullanmalı ve hangi nedenle kullanmalı, sağlık hizmetinin hangi basamağında kullanılmalı gibi sorulara yanıt aranmaktadır. Kullanım sırasında ihtiyaç duyulan malzeme, teknoloji ile çalışacak kişiler tanımlanmalı ve teknolojinin öncüleri, içeriği ve bu teknolojiye uyum sırasında gerekli olacak bilgi ve eğitim hakkında bilgi verilmektedir (EUnetHTA, 2015a, ss. 19–22, 2016, ss. 68–70). “Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri” ile ilgili STD Çekirdek Model Soruları Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları

Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri
B0001 Değerlendirilen ve karşılaştırılan teknoloji ne(ler)dir?
A0020 Teknoloji hangi durumlar için pazarlama ruhsatı veya CE yetkisi almıştır?
B0002 Teknolojinin karşılaştırılan teknolojiye göre iddia edilen faydası nedir?
B0003 Teknolojinin ve karşılaştırılan teknolojinin gelişme ve uygulama aşamaları nelerdir?
B0004 Teknolojiyi ve karşılaştırılan teknolojiyi kim uygulamaktadır ve hangi sağlık hizmeti düzeyinde uygulanmaktadır?
B0008 Teknolojiyi ve karşılaştırılan teknolojiye uygulamak için özel bir yer gerekli midir?
B0009 Teknolojiyi ve karşılaştırılan teknolojiye kullanmak için hangi ekipman ve malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır?
A0021 Teknolojinin geri ödeme durumu nedir?

Kaynak: EUnetHTA

1.4.3. Klinik Etkililik

Klinik etkililik, teknolojinin kullanımına bağlı olarak yaşam kalitesinin veya gerçekleşen faydayı tanımlamaktadır. Değerlendirilen teknolojinin, ilerideki potansiyel kullanımı düşünüldüğünde güvenli ve etkili olduğunun kanıtlanması gerekmektedir (EUnetHTA, 2015a, ss. 25–29, 2016, ss. 140–143). “Klinik Etkililik” ile ilgili STD Çekirdek Model Soruları Tablo 3’te yer almaktadır. Teknolojinin;

mortalite hızı, hastalığın sıklığı, yaşam kalitesi, hastanın vücut fonksiyonları üzerindeki iyileşme, hasta memnuniyetine etkisi klinik etkililik değerlendirmesinde incelenen konular arasındadır. Bu kapsamda karşılaştırılan teknolojilerin sağlık sorununu önleme, tedavi ve izlem süreçleri üzerindeki etkililiğine bakılmaktadır (EUnetHTA, 2016, ss. 142–144).

Tablo 3. Klinik Etkililik İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları

Klinik Etkililik
D0001 Müdahalenin mortaliteyi düşürmede bir etkisi var mı?
D0005 Teknoloji, hastalığın belirtilerini ve bulgularını (şiddet, sıklık) nasıl etkilemektedir?
D0006 Teknoloji, hastalığın ilerlemesini /veya nüksü) nasıl etkilemektedir?
D0011 Teknolojinin hastanın vücut fonksiyonları üzerindeki etkisi nedir?
D0016 Teknolojinin kullanımı günlük aktiviteleri nasıl etkilemektedir?
D0012 Teknolojinin genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedir?
D0013 Teknolojinin hastalığa spesifik yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedir?
D0017 Hastalar teknolojiden memnun mu?
B0010 Teknolojinin ve karşılaştırılan teknolojinin kullanımını izlemek için ne tür verilere ve kayıtlara ihtiyaç duyulmaktadır?

Kaynak: EUnetHTA

1.4.4. Güvenlik

Güvenlik başlığında; teknolojinin hastalar, teknolojiyi kullanan sağlık çalışanları ve çevreye oluşturabileceği direk veya dolaylı zararları ve bu zararların meydana getirdiği riskin nasıl azaltılabileceği tanımlanmaktadır. “Güvenlik” ile ilgili STD Çekirdek Model Soruları Tablo 4’te yer almaktadır (EUnetHTA, 2015a, ss. 29–31, 2016, ss. 108–109). STD raporunda hastaları ve politika yapıcıları bilgilendirmek için güvenlik değerlendirmesi mutlaka olmalıdır. Zararlar hakkında güvenilir bilgi toplamak ve bulmak zordur. Bu nedenle EUnetHTA, STD çalışması yapan ülkelere güvenlik ile ilgili bilgilerin Avrupa düzeyinde paylaşılması konusunun önemi hakkında ülkelere hatırlatmalar yapmaktadır (EUnetHTA, 2016, ss. 107–110).

Tablo 4. Güvenlik İle İlgili STD Çekirdek Model Soruları

Güvenlik
C0008 Karşılaştırılan teknoloji (ler)e göre değerlendirilen teknoloji ne kadar güvenlidir?
C0002 Zarar, teknolojinin uygulanan dozu ile mi yoksa sıklığı ile mi ilgili?
C0005 Teknolojinin kullanımıyla zarar görmesi daha olası, daha kolay etkilenen hasta grupları var mıdır?
C0007 Teknoloji ve karşılaştırılan teknoloji kullanıcıya bağlı zararlarla ilişkisi var mı?

Kaynak: EUnetHTA

1.4.5. Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme

Ekonomik değerlendirme STD'nin temel ilkelerinden biridir. Ekonomik değerlendirme ile harcanan paranın miktarı değiştirilmez ancak farklı amaçlara göre yeniden tahsis edilir. Sadece maliyet değil ayrıca hastaya olan fayda da bu değerlendirme yönteminde önemlidir. Mevcut teknoloji ile alternatif teknolojinin maliyeti ve hastaya sağladığı fayda karşılaştırılarak hangi teknolojinin öncelikli olduğu belirlenmeye çalışılmaktadır. Bunun yanında teknolojinin yan etkileri, uzun dönem sonuçlarına ilişkin maliyetlerin de bakılması gerekmektedir (EUnetHTA, 2016, ss. 203–205).

1.4.6. Etik Analiz

STD'ye konu olan teknolojiyle ilgili ortaya çıkabilecek sosyal ve ahlaki değerler etik analiz başlığı altında incelenmektedir. Değerlendirilen teknolojinin ve uygulama esnasında meydana gelebilecek durumların oluşturabileceği etik sorunlar STD raporunda mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak, tüm STD sürecine ait etik ve ahlaki hususlar belirlenerek değerlendirilmelidir (EUnetHTA, 2016, s. 254).

1.4.7. Organizasyonel Yönlere

STD'yi organizasyonel yönden incelemek, teknolojinin özellikle gerçek hayatta kullanıma alınması ile oluşabilecek aksaklıkları engelleri daha önceden tahmin etme fırsatı verecektir. Teknolojiye ulaşım, teknolojinin analiz süreci, kullanılan kaynaklar ve bunların yönetimi, paydaşlar arası kültürel ve yönetsel farklılıklara bağlı oluşabilecek hususlar tüm sağlık kurumu seviyelerinde, organizasyonlar içi ve dışı olarak değerlendirilmektedir (EUnetHTA, 2016, s. 301).

1.4.8. Sosyal Yönlere

Teknolojinin uygulanma öncesi, uygulanma sırası ve uygulanma sonrasında hem teknolojiyi kullanan sağlık çalışanı hem de hasta ve hasta yakınlarının düşünceleri, endişeleri ve tecrübeleri irdelenmektedir. Teknolojinin farklı sosyal grupları nasıl bir araya getirdiğini, hastane, klinik, ev, okul gibi farklı kullanım alanlarında nasıl biçimlendiğini, kişilerin teknolojiye nasıl spesifik anlamlar yüklediğini ile ilgili değerlendirmeler STD'nin sosyal çalışmalarında yer almaktadır (EUnetHTA, 2016, s. 346).

1.4.9. Yasal Yönlere

Teknoloji, hastaların özgürlüğü, rızası, yetkilendirme, teminat gibi yasal gereklilikleri, mahremiyeti ve gizliliği gibi en temel hukuki hakları dikkate alınarak incelenmelidir. Avrupa Birliği geçen zaman içerisinde sağlık teknolojileri ile ilgili daha fazla mevzuat üretmektedir. Hasta ve sağlık profesyonellerinin Avrupa'da serbest hareket edebilmesi yasal olduğundan dolayı, ulusal mevzuatın sağlık sektöründe uyumlaştırılma olasılığı daha yüksektir (EUnetHTA, 2016, s. 371).

Sonuç olarak STD'de konu ile ilgili literatür, sistematik derleme yöntemi ile bulunmaktadır. Bulunan rapor veya yayınların yanlılık ve kalite değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygun sayıda literatüre ulaşılması halinde meta analiz

yapılabilir. Ülkeye ait veriler özellikle ekonomik veriler mevcut veri tabanlarından analiz edilmeli ve elde edilen tüm bulgular raporlanmalıdır.

2. BÖLÜM: DEĞERLENDİRİLEN SAĞLIK PROBLEMİ- TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON

DSÖ sağlığı; “Yalnızca hastalık veya sakatlığın olmaması durumu değil, fiziksel, sosyal ve ruhsal tam bir iyi olma durumu” olarak tanımlamaktadır. (World Health Organization, 2014, s. 1). Bir kişinin tamamen sağlıklı olarak tanımlanabilmesi için sadece fiziksel olarak sağlıklı olması yeterli olmamakta, ruhsal olarak da sağlıklı olması gerekmektedir. Depresyon, en yaygın ruhsal hastalıklardan biridir ve tedavi edilmediğinde çok ciddi toplumsal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır (Erkmen & Noyan, 2014, s. 17). Bu bölümde depresyon, major depresyon ve tedaviye dirençli major depresyon ile ilgili bilgiler verilmiş ve Türkiye’de depresyonun görülme sıklığı, uluslararası klinik rehberlerde TDD vakalarında önerilen tedavi protokolleri sunulmuştur.

2.1. DEPRESYON NEDİR

DSÖ’ye göre küresel olarak 300 milyondan fazla kişi depresyondan etkilenmektedir. Bu hastalık kişilerin acı çekmesine neden olmakta, iş, okul ve aile hayatını olumsuz yönde etkilemektedir (World Health Organization, 2021). Depresyon, beynin frontal bölümünde, alın ve şakak bölgelerinde görülen bir beyin bozukluğudur. Hem vücudu ve düşünceleri, hem de duygu durumunu etkilemektedir (Tan & Erol, 2008, s. 9).

Depresyonda olan kişilerde devamlı bir üzüntü, umutsuzluk hissi vardır. Kimseden yardım göremeyeceklerini düşünürler, aile ve sosyal yaşamdan uzaklaşırlar. Kimi zaman intiharı ve ölümü düşünebilirler (NICE, 2015, s. 2; Tan & Erol, 2008, s. 9). İsteksizlik, hayattan zevk alamamak, içinden hiçbir şey gelmemesi, uyku ve yeme bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü gibi belirtileri olan bir hastalık halidir (Cesar & Chavoushi, 2013, s. 5). Depresif bozukluğu olanlar; manik ve hipomanik dönemlerinin olmaması ile bipolar bozukluğu olanlardan ayrılmaktadır (Medical Advisory Secretariat, 2004, s. 11).

Depresyon her yaşta başlayabilir ancak genellikle ergenlikte, 20'li ve 30'lu yaşlarda görülmektedir. Kadınlarda, erkeklere göre daha fazla depresyon tanısı konmaktadır. Ancak bunun nedeni kadınların daha fazla tedavi olma arayışı da olabilir (Mayo Clinic, 2017).

Mayo Clinic (2017) bazı risk faktörlerinin depresyon gelişimini tetiklediğini açıklamıştır. Bunlar aşağıda verilmektedir:

1. Kendine saygısı az olan, başkalarına bağımlı, kötümser, kendini çok eleştiren kişilik yapısı;
2. Fiziksel veya cinsel taciz gibi travmatik bir olay yaşayanlar,
3. Yakınını kaybetme, finansal problemler, boşanma, dul olma veya yalnız yaşayanlar,
4. Ailesinde depresyon, bipolar bozukluk veya alkolik problemi olanlar;
5. Kanseri, inme, kalp problemleri gibi ciddi kronik bir hastalığı olanlar;
6. Anksiyete, yeme problemi gibi başka ruhsal hastalıkları olanlar.

2.2. DEPRESYONUN EVRELERİ

Depresyon tanısının Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD 10) kodu F32-F33'tür. Bu tanı, kişinin şiddetli depresyon sendromundan yakındığını göstermektedir. Belirtilerin şiddetine göre depresyon evrelenmektedir. Hastanın çalışabilme durumu ile depresyonun evreleri arasında genellikle bir ilişki vardır (Duodecim Current Care Guidelines, 2022).

Hafif depresyon: Genellikle 4-5 tane belirti görülür. Hasta çoğunlukla çalışabilir.

Orta şiddette depresyon: Genellikle 6-7 tane belirti görülür. Hasta çoğunlukla hastalık izni alır. Kendine zarar verme, uzayan fonksiyonel güçsüzlük gibi belirtileri olanlar psikiyatriste yönlendirilir.

Şiddetli depresyon: Genellikle 8-10 tane belirti görülür. Hastanın sürekli gözetime ihtiyacı vardır ve psikiyatristler tarafından tedavi edilir.

Psikotik depresyon: Şiddetli depresyon belirtilerine ilaveten hastanın halüsinasyon, hezeyan gibi psikotik belirtileri vardır. Ayaktan veya yatırılarak çok yoğun bir tedavi uygulanır (Duodecim Current Care Guidelines, 2022).

2.3. DEPRESYONUN TEŞHİSİ

Birçok depresyon ve major depresyon hastası teşhis edilmeden veya tedavi edilmeden hayatlarına devam etmektedir. Bu duruma; bilgi eksikliği veya deli damgası yeme korkusu nedeniyle yardım talep etmeme, eğitim almış profesyonel sağlık personelinin eksikliği, kanıta dayalı müdahalelere erişimin azlığı gibi faktörler de etkili olabilmektedir (Leggett vd., 2014, s. 12).

Depresyonun tanınması ve değerlendirilmesine yardımcı olmak için çeşitli onaylanmış olan belirti ölçekleri kullanılmaktadır. Klinisyenlerin sıklıkla kullandığı Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeği (HDRS/Hamilton Rating Scale for Depression), Montgomery-Åsberg depresyon değerlendirme ölçeği (MADRS/Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), Beck Depresyon Envanteri (BDI/Beck Depression Inventory) gibi hastaya uygulanan anketler bulunmaktadır (Duodecim Current Care Guidelines, 2022; Leggett vd., 2014, s. 12).

Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeği (HDRS), depresyon tedavisinde klinik değerlendirme yapmak için en sık kullanılan ölçektir. Toplam 17 sorudan oluşmaktadır. 0-6 puan arası depresyon olmadığını, 7-17 arası hafif depresyon, 18-24 orta şiddette depresyon, 24'ten büyük ise şiddetli depresyon anlamına gelmektedir (Health Quality Ontario, 2016a, s. 13). HDRS, yüz yüze görüşme şeklinde uygulanmaktadır. Bilgiler hastalar veya birçok durumda yakınları tarafından verilmekte olup puanlama, klinisyenler tarafından yapılmaktadır (Cameron & Pekarsky, 2007, s. 92; Keshtkar vd., 2011, s. 311). Bu testte, depresyonun psikolojik belirtilerinden daha çok somatik yani bedensel ve davranışsal belirtilerine önem verilmektedir (Rodriguez-Martin vd., 2010, s. 4). Kullanılan ölçeklerin ve anketlerin sonuçları değerlendirilirken kişinin yaşantısı, belirtileri, klinik durumu gibi faktörlerin de göz önüne alınması gerektiği

belirlenmektedir (Leggett vd., 2014, s. 12). Depresyon değerlendirmesinde kullanılan farklı ölçek ve anketler bulunmakla birlikte bu çalışmada sadece HDRS test sonuçları değerlendirildiğinden diğer testlerle ilgili bilgi verilmemiştir.

2.4. MAJOR DEPRESYON

Major depresyon, dünyada 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen, sık görülen bir kronik hastalıktır. Önemli bir engellilik sorunudur. Dünyada hastalık yükünün en önemli nedenlerinden biridir (World Health Organization, 2021). Major depresyon, depresif bozukluğun oldukça belirgin ve kişiye ileri derecede ıstırap veren bir türüdür. Üzüntü, zevk alamama, karamsarlık gibi depresif duygu durumları ve psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, cinsel isteksizlik, dikkat ve hafıza sorunları gün boyunca ve hemen her gün sürmektedir. Bu tür depresyonda intihar düşüncesi de olmaktadır (Tan & Erol, 2008, s. 9).

Major depresif bozukluk (MDD); her biri 2 hafta veya daha fazla süren 2 veya daha fazla depresif modun görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu modlara klinik olarak günlük faaliyetlerin, ev ve işteki etkileşimin azalması eşlik etmektedir. Major depresyonda yüksek nüks hızı görülmektedir. Bu durum hastalığın kronikleşmesini ve intihar oranını arttırmaktadır (Leggett vd., 2014, s. 11).

MDD'de belirtiler günler veya haftalar içinde görülebilir. Bazı kişilerde, birkaç ay öncesinden gelişen ancak teşhis edilecek şiddette olmayan anksiyete, panik atak, fobi veya depresyon belirtileri olabilir. Bazen de şiddetli psikososyal stres nedeniyle aniden başlayabilir (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment & Basque Office for Health Technology Assessment, 2017, s. 36). MDD hastalarının %15'inde sürekli, %35'inde ise tekrarlayıcı düzeydedir. 3 epizottan sonra hastalığın tekrarlama oranı eğer profilaktik bir tedavi alınmadıysa %100 olmaktadır (Gelenberg vd., 2010, s. 81).

Major depresyonun komplikasyonları; kilo alımı-obezite, buna bağlı olarak da şeker ve kalp hastalıkları; ağrı ve fiziksel hastalıklar; alkol ve uyuşturucu

kullanımı; anksiyete, sosyal fobi, aile ve ilişkilerde problemler, iş ve okul hayatında yaşanan sıkıntılar; intihar düşüncesi, intihara teşebbüs veya intihar; kendine zarar verme, tıbbi nedenlerden erken ölüm olarak sıralanabilir (Gelenberg vd., 2010, s. 81; Mayo Clinic, 2017).

Major depresyon sadece kişileri değil aynı zamanda kişinin sosyal çevresini de etkilemektedir (anne, baba, eş, çocuklar, iş arkadaşları gibi). Depresyonda olan kişi, çocukları ile yeterince ilgilenemediğinden çocukların da depresif olma ihtimali artmaktadır. Bunun yanında MDD'si olan kişilerin çalışma hayatı da sıkıntılıdır. İşsizlik, iş performansının azalması, işe gitmeme gibi durumlar sıklıkla görülmektedir. Antidepresan kullanımı, hastaneye yatış, sık sık hekim ziyareti gibi direk maliyetler yanında üretimin düşmesi nedeniyle indirek maliyetler de artmaktadır (McGirr & Berlim, 2018, s. 486). DSÖ ve ILO'nun hazırladığı politika raporuna göre sosyal maliyetlerin %50'si üretkenliğin azalması gibi indirek maliyetler nedeniyledir. Depresyon ve anksiyete nedeniyle her sene 12 milyar işgünü kaybı yaşanmaktadır. Depresyon ve anksiyetenin dünya ekonomisine maliyeti 1 trilyon dolar olarak bulunmuştur (World Health Organization & International Labour Organization, 2022, s. 3).

2.5. TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYON

Bu bölümde, TDD'nin iyi anlaşılabilmesi için ilk önce major depresyonun tedavi süreçleri hakkında bilgi verilmiştir.

Tedaviye Cevap (Response); tedavinin cevap verdiğini, hastanın düzelme göstereceğini gösteren bir ön değişkendir. Kullanılan depresyon ölçeğinde tedavi öncesi ve sonrasında alınan puanlar arasında en az %50 azalma sağlanması "tedaviye cevap" olarak değerlendirilmektedir. %25-%50 arasında bir azalma "tedaviye yetersiz cevap", %25'in altında bir azalma "tedaviye cevapsızlık" olarak değerlendirilmektedir (Aydemir, 2011; Vallejo-Torres vd., 2015).

Tam düzelme/Remisyon (Remission); Depresif dönemin tamamen çözülmesi olarak tanımlanmaktadır (Gaynes vd., 2011, s. 1). Depresyon ölçeklerinde belirlenen sınır puanın altında kalan hastalar tam düzelmede kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarla Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeğinde (HDRS) bu sınır 7 puandır (Aydemir, 2011, ss. 190–191). Bazı araştırmalarda tam düzelme; 7 puan veya altı olarak belirtilse de (Erdös vd., 2017, s. 9), bazılarında ise 6 aylık bir dönem sonrası HDRS puanının 8 veya daha az olması gerektiği ifade edilmektedir (Vallejo-Torres vd., 2015, s. 1461).

Nüks (Relaps): tedaviye devam edilmesine rağmen depresif belirtilerin tekrar görülmesi ve HDRS puanının 16 ve üzeri olması olarak tanımlanmaktadır (Vallejo-Torres vd., 2015, s. 1461).

Tekrar olma (Rekürens/ Recurrence); ise remisyonunda olan yani tam düzelme sağlanan hastanın daha sonra HDRS puanının 16 ve üzeri olarak ölçülmesidir (Vallejo-Torres vd., 2015, s. 1461).

İyileşme (Recovery): Minimum 4 ay depresyon belirtisinin olmaması durumudur.

Depresyonlu hastalarda tedavi süreci her zaman yukarıda belirtildiği gibi olmayabilir. Tedavinin akut döneminde hastaların sadece %30'unda tam düzelme görülmektedir. Geri kalan %70, tam düzelme olmadan tedaviye cevap vermekte (%20) veya hiç cevap vermemektedir (%50) (Gaynes vd., 2011, s. 1).

Depresyonda ilaç tedavisine rağmen fayda görmeme veya ilacı bırakma oranlarının yüksekliği önemli bir sorundur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi antidepressan tedavisinden fayda görmemektedir. Ayrıca, ilaç tedavisi çocuklar ve gebelerde sınırlı kalmaktadır (Cesar & Chavoushi, 2013, s. 38). Bu nedenle TDD vakalarında yeni tedavi yöntemlerinin depresyon tedavisindeki yerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

TDD kalıp bir ifade olup tedaviye verilen cevabın derecesine göre farklı tanımlar kullanılmaktadır (Aydemir, 2011, s. 190). Bazı araştırmacılar, en az bir grup antidepresan ilacın yeterli süre ve yeterli dozda kullanılmasına rağmen herhangi bir cevabın olmamasını TDD olarak tanımlarken, bazı araştırmacılar ise en az iki farklı grup antidepresan ilacının kullanılması ve cevabın alınmamasını TDD olarak tanımlamaktadır. Bununla birlikte bir kısım araştırmacı da yeterli süre ve yeterli dozda kullanılmasına rağmen depresyon belirtilerinin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (Erkmen & Noyan, 2014, s. 16; Health Quality Ontario, 2016a, s. 9).

Depresyonun süresi ve başarısız olunan tedavi sayısı; gelecekte tedaviden cevap alma oranını düşürmektedir. TDD tedavisinde hedef en erken evrede klinik olarak düzelmeyi sağlamak olmalıdır. TDD vakalarında uzmanlar tarafından fikir birliğine varılmış standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır (Erkmen & Noyan, 2014, ss. 17–18)

Her ne kadar TDD tanısını koymak için birçok model önerilse de, tedaviye cevap ve direnç tanımlaması yapabilmek için kullanılan kriterlerde de fikir birliğine ihtiyaç vardır (Gaynes, 2009, s. 10).

TDD tanımlanmasında “evreleme” modeli kullanılmaktadır. En çok kullanılan model Thase ve Rush tarafından geliştirilmiş olandır (Thase & Rush, 1997, s. 24).

Evre 1. Uygun olan bir major antidepresan grubuna yanıtızsızlık

Evre 2. İki farklı grup antidepresana yanıtızsızlık

Evre 3. Evre 2'ye ilave olarak trisiklik antidepresanları da içeren üçüncü sınıf antidepresanlara yanıtızsızlık

Evre 4. Evre 3'e ilave olarak monoaminoksidaz inhibitörlerine yanıtızsızlık

Evre 5. Evre 4 sonrasında EKT uygulamasına yanıtızsızlık.

Tanı aşamasında yalancı direnç durumunun da göz önünde bulundurulması, hekim ve hastaya ait faktörlerin ve tanı doğruluğunun incelenmesi gerekmektedir.

1. Hekime ait faktörler: Bazı hekimler antidepresan dozunu arttırmayabilir veya antidepresanı erken kesebilmektedir.

2. Hastaya ait faktörler: Hastanın ilaçlarını erken kesmesi, gizli kalan hasta uyumsuzluğu
3. Tanı doğruluğu: alkol kullanımı, madde ve ilaç kullanımına bağlı duygu durum bozuklukları, hipotiroidizm gibi tıbbi nedenlere bağlı ikincil depresyon vakaları olabilir (Erdös vd., 2017, s. 44).

2.5.1. Tedaviye Dirençli Depresyonda Risk Faktörü

TDD'nin kabul görmüş ortak bir tanımının olmaması belirlenen risk faktörlerinde de farklılıklara neden olmaktadır. Kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik statü, aile hikayesi, eşlik eden kronik hastalıklar (kalp hastalığı, diyabet, hipotiroidizm, HIV enfeksiyonu vb.), madde bağımlılığı, kötü yaşam tecrübesi gibi faktörler risk faktörü olarak belirtilse de aşağıdaki faktörler de yayınlarda risk faktörü olarak belirtilmektedir.

- Depresyon dışında anksiyete bozukluğunun da bulunması
- İntihar düşüncesi
- Antidepresana ilk kullanımda cevap alamama
- Kişinin melankolik özellikleri
- Bipolarlık
- İlk depresif döneminin erken yaşta olması
- Depresyon nüks sayısının (tekrar olması) fazla olması
- Bir önceki dönemde tam iyileşmenin olmaması
- Ödül bağımlılığının düşük olması
- Yardımseverlik duygularının az olması
- Yüksek nevrotiklik
- Dışa dönük ve açık olmama
- Madde kullanımı
- Interferon, glukokortikoidler gibi bazı ilaçların kullanımı
- Kronik ağrı

- Vicdan duygusunun az olması gibi faktörler tedaviye dirençli major depresyonda risk faktörü olarak belirtilmektedir (Altınbaş & Oral, 2011, ss. 202–209; Bennabi vd., 2015, ss. 139–140; Erdös vd., 2017, ss. 41–42)

2.6. TÜRKİYEDE DEPRESYON İLE İLGİLİ YAPILMIŞ HANEHALKI ARAŞTIRMALARI

Türkiye’de yapılmış birçok hane halkı araştırması ve hastalık yükü hesaplamalarında ruh sağlığı ile ilgili çok değerli bulgulara ulaşılmıştır. Aşağıda ülke temsiliyeti olan araştırmalara yönelik bilgiler sunulmuştur.

2.6.1. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması (1995-1996)

Bu araştırma, toplam 3.889 hanede 16.550 kişi ile yapılmış olup Türkiye’de ruhsal hastalıkların sıklığı hakkında bilgi vermektedir. Elde edilen sonuçlar tüm ülkeye, bölgelere ve alt nüfus gruplarına genellenebilmektedir. Çalışmanın amacı, çocuk ve yetişkinlerde görülen ruhsal bozukluklar ile ilgili tanımlatıcı bir araştırma yapmak; ayrıca cinsiyet, yaş, yerleşim yeri ve bölgeye göre dağılımını belirlemektir (Sağlık Bakanlığı, 2001, s. 32).

Araştırmada, 2-18 yaş arası çocuk ve gençlerin yaklaşık %12’sinde sorunlu davranış bildirilmiş olup “Dışa Yönelim” sorunlarından daha çok “İçe Yönelim” sorunları görülmüştür. Sorunların ilçe ve köylere göre il merkezlerinde daha fazladır. 2-3 yaş grubunda ruh sağlığı hizmetine hiç başvuru olmamıştır. Başvuru oranı, 4-18 yaş grubunda %0,2, 11-18 yaş grubunun %0,3 seviyesinde kalmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2001, s. 32).

Yetişkinlerde son bir yılda herhangi bir ruhsal rahatsızlığı olan kişi oranı %17,2 iken son bir yıl içinde ruhsal şikâyetlerle tedaviye başvuranların oranı %4,7 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre ruhsal rahatsızlık görülme oranı da başvuru oranı da iki kat fazladır. Başvuranların %39’u psikiyatri uzmanına, %33’ü psikiyatri dışı uzmana, %21’i pratisyen hekime, %3,6’sı üniversite öğretim

üyesine başvurmuştur. Tedavi amacıyla psikotrop ilaç kullanma sıklığı %5 bulunmuş olup kadınların erkeklerden daha fazla ilaç kullandığı belirlenmiştir. Kullanılan ilaçların 2/3'ünü antidepresanlar, 1/4'ünü sedatif/hipnotikler oluşturmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2001, s. 32).

2.6.2. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Ulusal Hanehalkı Araştırması (UHHA) (2002-2003)

Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışmasının bir bileşeni olarak yapılan Hanehalkı Sağlık Araştırmasında 11.481 hanede 48.057 kişi ile görüşülmüştür. Bu araştırmanın anketinde kronik hastalıklar ile ilgili soruların yer aldığı ikinci bölümün, hanede yaşayan 18 yaş ve üzeri bireylerden seçilen bir kişinin cevaplamaı istenmiştir. Bu bölüme cevap veren kişi sayısı 11.204'tür. Cevap verenlerin %7,43'ü hayatının herhangi bir döneminde bir hekim tarafından depresyon tanısı konduğunu, %7,15'i de depresyon nedeniyle tedavi gördüğünü ifade etmiştir. Bu oran kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Araştırmada depresyon ile ilgili elde edilen bulgular Tablo 5'te verilmiştir (Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 2006, ss. 48–49).

Tablo 5. Depresyon İle İlgili Bazı Durumların Yerleşim Yerine ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Depresyon	Kent (%)	Kır (%)	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam	
					Sayı	(%)
Bir Hekim Tarafından Depresyon Tanısı Konma Durumu (n=11204 Bilinmeyen=17)	7,94	6,69	3,61	10,29	831	7,43
Depresyon Nedeniyle Tedavi Görme Durumu (n=11204 Bilinmeyen=59)	7,64	6,45	3,41	9,94	796	7,15
Son 2 Hafta İçinde Bir Hekim Tarafından Verilmiş Depresyon İlacı Kullanma Durumu (n=11204 Bilinmeyen=64)	3,55	3,17	1,68	4,68	378	3,39
Son 12 Ay İçinde Kendini Üzgün, Boş ve Bunalımda Hissetme Durumu (n=11204 Bilinmeyen=24)	51,92	48,14	42,72	56,09	5630	50,36
Son 12 Ay İçinde Hobi ve Kişilerarası İlişkilerden İlgisini Kesme Durumu (n=11204 Bilinmeyen=30)	40,27	35,57	31,30	43,60	4283	38,33
Son 12 Ay İçinde Enerjisinin Azalması ve Yorgun Hissetme Durumu (n=11204 Bilinmeyen=30)	46,76	43,58	37,51	51,39	5078	45,45
Son 12 Ay İçinde İki Haftadan Uzun Süren İlgisi Kaybı / Düşük Enerji Durumu (n=11204 Bilinmeyen=69)	19,33	16,85	13,19	22,14	2038	18,31
Son 12 Ay İçinde İştah Azalması Durumu (n=11204 Bilinmeyen=69)	31,75	32,98	26,06	36,89	3592	32,25
Son 12 Ay İçinde Düşünmede Yavaşlama Hissetme Durumu (n=11204 Bilinmeyen=66)	28,54	26,92	21,48	32,66	3105	27,87

Kaynak: Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Ulusal Hanehalkı Araştırması (UHHA) 2002-2003

2.6.3. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Araştırması (2011)

Araştırma 2011 yılında yapılmış olup 40.088 kişi örnekleme seçilmiştir. Ancak 18.477 kişinin verisinin üzerinden analizler yapılmıştır. Kısa vadede bu çalışmada özellikle kronik hastalıklar ve risk faktörlerinin ülkemizdeki prevalansı belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu prevalansın yaş, cinsiyet ve bölge bazında dağılımı da tespit edilmeye çalışılmıştır (Ünal vd., 2013, ss. 235–246).

15 yaş üzeri bireylerde araştırmaya katılanların %9,3'ü kendisine hekim tarafından depresyon tanısı konduğunu bildirmiştir. Bu oran erkeklerde %5,0 iken kadınlarda %13,1 olarak bulunmuştur. Somatizasyon bozukluğu %5, panik bozukluk ise %2'dir. Depresyon ve panik bozukluk açısından kadınlar erkeklerin iki katı, somatizasyon bozukluğu açısından ise üç katı fazladır. Depresyon görülme oranı 25-34 yaş grubunda %9, 35-44 yaş grubunda %11 ve 45-54 yaş

grubunda %13'tür. 75 yaş ve üzeri grupta ise %8'dir.Çalışmada dikkati çeken sonuçlardan biri de kadınların ve ileri yaş grubundakilerin ruh sağlığı bozuklukları açısından önemli bir risk grubu olarak değerlendirilmeleri gerektiğidir (Ünal vd., 2013, s. 238).

Araştırmada depresyon major ve minör depresyon olarak ayrıldığında major depresyonun görülme sıklığı erkekte %2,6, kadında %6,6 toplamda ise %4,7 olarak bulunmuştur (Ünal vd., 2013, s. 241).

Tablo 6. Kişilerin Depresyon Tanısı Alma Durumu

	sayı	yüzde	(%95 GA)
Tanı yok	15315	88,3	(88,0-89,0)
Bir tanı	1369	7,9	(7,5-8,3)
İki tanı	591	3,4	(3,1-3,7)
Üç tanı	68	0,4	(0,3-0,5)
Depresif bozukluklar (major + minör)	1614	9,3	(8,9-9,7)
Major depresif bozukluk	816	4,7	(4,3-5,0)
Minör depresif bozukluk	798	4,6	(4,3-4,9)
Somatoform bozukluk	862	5,0	(4,6-5,3)
Panik bozukluk	281	1,6	(1,4-1,7)

Kaynak: Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Araştırması 2011
GA: Güven Aralığı

2.6.4. Türkiye İstatistik Kurumu Türkiye Sağlık Araştırması

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2008 yılından beri gerçekleştirilen Türkiye Sağlık Araştırması, iki yılda bir yapılmaktadır. Avrupa Birliği İstatistik Ofisinin (EUROSTAT) tüm Avrupa Birliğine üye ve aday olan ülkelerde uygulanmasını istediği "Health Interview Survey"nin modülleri bu araştırmada kullanılmakta ve ülkelerin sağlık göstergelerine yönelik önemli bilgilerin elde edilmesi amaçlanmaktadır. Böylece elde edilen veriler diğer Avrupa Birliğine üye ülkelerin verileri ile karşılaştırılabilmektedir. En son 2019 yılında yapılan araştırma yayımlanmış olup toplam 9.470 haneye gidilmiş, 8.325 hane ile anket sonuçlandırılmıştır. 23.199 birey ile yüz yüze görüşme yöntemi ile anket

yapılmıştır. Bireylerin son 12 ay içinde yaşadığı başlıca sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 7’de verilmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2020, ss. 1–2).

Tablo 7. Bireylerin son 12 ay içinde yaşadığı başlıca hastalık/sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımı, %, 2014, 2016, 2019

Hastalık/sağlık sorunu	2014			2016			2019		
	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın
Bel bölgesi problemleri (bel ağrısı, bel fıtığı, diğer bel defektleri)	33,0	26,5	39,3	27,1	21,4	32,8	29,7	22,6	36,6
Hipertansiyon	16,1	11,2	20,9	15,8	11,1	20,5	16,4	11,9	20,8
Boyun bölgesi problemleri (boyun ağrısı, boyun fıtığı, diğer boyun defektleri)	21,3	14,0	28,5	18,1	11,5	24,6	20,5	12,8	27,9
Alerji (alerjik rinit, dermatit, yiyecek vb. alerjisi) (alerjik astım hariç)	12,1	8,9	15,3	10,8	7,5	13,9	12,3	8,9	15,6
Şeker hastalığı (diyabet)	9,0	6,8	11,1	9,1	7,1	10,9	10,2	8,2	12,2
Astım (alerjik astım dahil)	7,9	5,2	10,5	7,8	5,2	10,3	8,9	5,8	12,1
Koroner kalp hastalığı (anjina, göğüs ağrısı, spazm)	8,5	7,4	9,5	6,5	5,9	7,1	7,2	6,6	7,7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Kronik bronşit, amfizem)	7,7	6,3	9,1	7,3	5,7	8,8	7,1	5,2	9,0
İdrar kaçırma, idrarı tutamama	7,5	4,8	10,2	5,9	3,9	7,8	7,8	5,3	10,4
Depresyon	11,0	7,4	14,5	7,2	4,9	9,4	9,0	5,7	12,2
Miyokardiyal enfarktüs (kalp krizi)	2,0	2,1	1,9	2,1	2,1	2,0	2,2	2,5	1,9
İnme-felç (beyin kanaması, serebral tromboz)	0,8	0,9	0,8	0,9	1,0	0,8	0,8	0,7	0,8
Karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği	1,6	1,4	1,8	1,5	1,1	1,8	1,6	1,5	1,7
Arthrosis	8,0	5,4	10,6	7,7	4,9	10,5	11,2	7,6	14,6
Böbrek problemleri	7,5	6,2	8,7	6,4	5,2	7,5	5,7	4,9	6,4
Alzheimer (65+ grubu için değerlendirilmiştir)	8,2	6,2	9,8	5,6	5,1	6,1	6,0	6,0	6,0
Yüksek kan lipidleri (yüksek kolesterol veya trigliserid)	-	-	-	-	-	-	10,1	7,7	12,5

Kaynak: TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2014, 2016, 2019

Tabloda da görüldüğü üzere 2014 yılında 15 yaş ve üzeri bireylerin %11’i son bir yıl içerisinde depresyon sorunu yaşadığını belirtirken bu oran 2016 yılında %7,2’ye düşse de 2019 yılında %9’a çıkmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında,

kadınların erkeklere göre iki kat daha fazla depresyon sorunu yaşadığı görülmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2017, ss. 1–2, 2020, ss. 1–2).

2.7. KLİNİK REHBERLERDE MAJOR DEPRESYON VE TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYON TEDAVİSİ

Depresyon belirtileri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu nedenle bir kişide uygun olan tedavi başka bir kişide aynı etkiyi göstermeyebilir (Leggett vd., 2014, s. 12). Birçok klinik rehber depresyon tedavisine yönelik tedavi protokolleri yayımlamaktadır, ancak TDD tedavisi için farklı görüşler bulunmaktadır. Bu bölümde, klinik rehberlerde major depresyon ve TDD'nin tedavi protokolleri sunulmaya çalışılmıştır.

2.7.1. CANMAT (Kanada Mood ve Anksiyete Tedavi Ağı)

CANMAT Organizasyonu, 2009 yılında yayımladığı “Erişkinlerde Major Depresif Bozukluğun Yönetimi” ile ilgili klinik rehberde nörouyarım tedavisi olarak EKT'yi ilk seçenek, rTMS'yi ise ikinci seçenek olarak belirtmiştir. Söz konusu rehberde 2016 yılında güncelleme yapılmış ve en az bir antidepresanın işe yaramadığı, major depresyonlu hastalarda rTMS'nin artık ilk seçenek olarak değerlendirildiği belirtilmiştir. EKT tedavisi ise (her ne kadar psikotik depresyon, akut intihar düşüncesi, TDD vakaları, ilaca toleransın olmadığı durumlarda ilk tercih olsa da) ikinci sırada tercih edilmektedir. tDCS (transcranial direct current stimulation) ve VNS (Vagus Nerve Stimulation) üçüncü sırada yer almaktadır. MST (Magnetic seizure therapy) ve DBS (Deep Brain Stimulation) araştırılması gereken tedavi yöntemleri olarak belirtilmiştir (Kennedy vd., 2009, ss. 547–548; Milev vd., 2016, ss. 561–565).

Yüksek frekanslı sol DLPFK ve düşük frekanslı sağ DLPFK, rTMS de birinci seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Bu önerinin kanıt düzeyi en yüksek olan birinci seviyedir. Bilateral DLPFK (sol yüksek frekans, sağ düşük frekans) protokolde ikinci seçenek tedavidir. Bununla birlikte birinci seçenekteki

uygulamaya cevap vermeyenlere tedavi uygulamasının ve frekansının değiştirilmesi de ikinci seçenek tedavi olarak belirlenmiştir. Üçüncü seçenek ise yüksek frekans bilateral DMPFK'tir. Ancak kanıt seviyesi üçüncü seviyede kalmıştır (Milev vd., 2016, s. 564).

CANMAT'ta rTMS'nin tedavi parametreleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

- Motor eşik değerinin %110-120 de uyarılması (theta-burst uyarı için %70-%80) (Seviye1)
- Uyarı frekansının ve uygulama bölgesinin seçilmesi
- Haftada 5 kere rTMS uygulamasının yapılması (Seviye 1)
- Belirtilerde gerileme olana kadar 20 seansa (4 hafta) kadar uygulamanın devam ettirilmesi (Seviye 1)
- Belirtilerde gerileme olmadı ise uygulamanın 30 seansa (6 hafta) kadar uzatılması (Seviye 3)
- Devam tedavisi: İhtiyaç duydukça TMS tedavisine devam edilmesi (Seviye 3) (Milev vd., 2016, s. 564).

2.7.2. Duodecim (Finlandiya Kanıtı Dayalı Tıp Rehberi)

Akut dönem hafif ve orta şiddetteki depresyonda psikoterapi ile birlikte antidepresanlar ilk akla gelen tedavi yöntemi olarak belirtilmektedir. Major depresyonda, psikoterapi, antidepresanlarla birlikte belirli durumlarda EKT uygulanmaktadır. Psikotik depresyonda ise antipsikotikler tedaviye dahil edilmektedir (Duodecim Current Care Guidelines, 2022).

2.7.3. NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

NICE, TMS ile ilgili rehberini ilk 2007 yılında yayımlamıştır. Rehberde TMS'nin sadece araştırmalarda kullanılmasını, daha sonra kanıtların tekrar değerlendirileceğini belirtmiştir (NICE & NHS, 2007, s. 1). TMS rehberini 2015 yılında revize ederek IPG 542 numaralı rehberi yayımlamıştır. Rehberde; rTMS'nin depresyon tedavisinde herhangi bir güvenlik kaygısının bulunmadığı,

kısa vadede etkisinin yeterli olduğuna dair kanıtlar olduğu, rTMS'nin depresyon tedavisinde standart düzenleme olarak kullanılabilceği belirtilmektedir. Ancak prosedür öncesinde hekimlerin hastalarına diğer alternatif tedavi yöntemleri hakkında da bilgi vermelerini, bu uygulamanın herhangi bir fayda veremeyebileceğini anladıklarından emin olmalarını istemektedir (NICE, 2015, ss. 1–2).

EKT'nin ağır, yaşamı tehdit eden depresyonda, hızlı bir cevaba ihtiyaç duyulduğunda, diğer tedaviler işe yaramadığında düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. Orta şiddette depresyonda, EKT'nin birçok tedaviye rağmen cevap alınamayanlar hariç rutin olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (NICE, 2018, ss. 4–5).

2.7.4. Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association-APA)

Major depresyonun akut dönem tedavisinde farmakoterapi, psikoterapi, her iki terapinin kombinasyonu, EKT veya TMS gibi somatik tedaviler, ışık tedavisi önerilmektedir. Başlangıç tedavisinin seçimi hastanın klinik durumuna, belirtilerin şiddetine, eşlik eden diğer hastalıklara, daha önce alınan tedavilere göre değişmektedir. APA tarafından önerilen akut dönem major depresyon tedavisi Tablo 8'de sunulmuştur (Gelenberg vd., 2010, s. 31).

Tablo 8. APA'nın Akut Major Depresyon Tedavi Önerisi

Hastalığın Şiddeti	Farmakoterapi	Psikoterapi	Farmakoterapi+Psikoterapi	EKT
Hafif veya Orta	Evet	Evet	Psikososyal veya iletişim problemi olan kişiler için faydalı olabilir	Bazı hastalar için Evet
Psikotik Belirtiler Olmadan Şiddetli Depresyon	Evet	Hayır	Evet	Evet
Psikotik Belirtiler Gösteren Şiddetli Depresyon	Evet, Antidepresan ve antipsikotikler birlikte	Hayır	Evet, Antidepresan ve antipsikotikler birlikte	Evet

APA tarafından EKT, tüm antidepresan tedaviler içerisinde tedaviye cevap ve tam düzelme hızı en yüksek olan, tedavi edilenlerin %70-90'ında gelişme görülen tedavilerden biri olarak belirtilmektedir. Psikoterapi ve/veya farklı farmakoterapi kombinasyonlarına cevap vermeyen şiddetli major depresyonlarda, özellikle psikotik belirtiler gösterenler, intihar riski bulunanlar, katatoni ve yemek yemeyi reddedenler, hızlı antidepresan cevabına ihtiyaç duyanlarda EKT ilk sırada tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Gelenberg vd., 2010, ss. 44–45). Major depresyonda başlangıç tedavisi olarak TMS kullanımını destekleyen kanıtlar henüz yeterli bulunmamıştır (Gelenberg vd., 2010, s. 30).

2.7.5. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Major depresyonda en az hastaların %30'u ilk tercih antidepresanlara yeteri kadar cevap vermemektedir. Bu durumda teşhisin doğruluğu kontrol edildikten sonra;

1. İlacın dozu artırılarak tedaviye devam edilebilir.
2. Farklı bir grup antidepresana geçilebilir.
3. Aynı grup ancak farklı bir antidepresan seçilebilir.
4. Farklı grup antidepresanlar kombine kullanılabilir.
5. Antidepresanlar farklı ajanlarla etkileri güçlendirilebilir.
6. Antidepresanlar psikoterapi ile kombine edilebilir.
7. Antidepresanlar, ilaç tedavisi olmayan biyolojik tedaviler ile kombine edilebilir (ışık tedavisi, EKT gibi) (Bauer vd., 2013, s. 353).

EKT, sadece özel durumlarda örneğin, ağır depresyondan hızlı bir şekilde kurtulmak için ilk tercih olarak kullanılması önerilmektedir. Ağır psikotik depresyon, “gerçek” TDD, ciddi intihar düşüncesi gibi durumlarda, daha önce EKT'den pozitif cevap alanlar ve ilk 3 aylık dönemdeki hamilelerde kullanılabilir (Bauer vd., 2013, s. 336).

2013'te yayımlanan rehberde depresyonda standart klinik uygulama olarak TMS'nin önerilmesi için yeterli kanıtların bulunmadığı belirtilmektedir (Bauer vd.,

2013, s. 362). Ancak 2015'te yayımlanan başka bir rehberde de major depresyonlu hastaların tedavisinde 30'dan fazla randomize kontrollü çalışma olduğu, iki büyük merkezin çok merkezli olarak yürüttüğü çalışmalarda da TMS'nin antidepresan etkisinin gösterildiği belirtilmiştir (Bauer vd., 2015, ss. 87–88).

2.7.6. Türkiye Psikiyatri Derneği

Türkiye Psikiyatri Derneği'nin TDD için yayımladığı özel sayısında depresyon ve TDD için şu şekilde bir protokol önerilmektedir:

- Antidepresanı monoterapi olarak uygun dozda başla
- Haftada dozu tekrar ayarla
- Yanıt olup olmadığını görmek için 6 hafta bekle
- Eğer 6. haftanın sonunda yanıt yoksa yalancı direnç etkenlerini araştır ve antidepresanı değiştir. Ancak ciddi depresyonda güçlendirme veya birleştirmeyi veya EKT'yi düşün
- Eğer 6. haftanın sonunda kısmen tedaviden yanıt alınmışsa güçlendirme ve birleştirme tedavisine geç (T3, lityum ve buspiron-güçlendirme; SSRI+Bupropione, venlafaksin+mirtazapin, SSRI+TSA, TSA+mianserin, SSRI+mirtazapin, SSRI+reboksatin)
- Giderek belirtileri ağırlaşan bir depresyonda EKT'ye geç.
- Yukarıda belirtilen protokollerden 2'sine cevap alınmaması durumunda EKT tedavisine geç (Yazıcı, 2011, ss. 192–199).

Yukarıdaki protokoller değerlendirildiğinde, her ne kadar major depresif bozuklukta ilk tercih antidepresanlar olsa da cevap alınamaması durumunda farklı ilaçlarla güçlendirilme veya ilacın değiştirilmesi gibi yöntemler denenmektedir. TDD tedavisinde EKT ilk tercih olarak rehberlerde belirtilmektedir. Ancak özellikle yeni rehberlerde EKT ile birlikte rTMS de tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.

2.8. TEDAVİYE DİRENÇLİ MAJOR DEPRESYONDA NÖROUYARIM TEDAVİLERİ

2.8.1. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS)

Transkraniyal Manyetik Uyarım (rTMS), herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan elektromanyetik dalgalar ile kafatası dışından nörofizyolojik bir yöntemle beyni uyaran bir cihazdır (Leggett vd., 2014, s. 13). Bu bölümde, bu cihaz ile ilgili bilgiler verilmiştir.

2.8.1.1. TMS Tarihçesi

Beyin fonksiyonlarındaki bozulmanın ruhsal hastalıklara neden olabileceği, davranış ile beyin arasında bir bağlantı olduğunu ilk belirten bilim adamı Dr. Thomas Willis olmuştur. 19. Yüzyılın sonlarında, elektrik uyarı ile beyinde belli bölgelerin belli fonksiyonları yaptığı anlaşılmıştır. TMS; elektrik enerjisinin manyetik alana, manyetik alanın da elektrik enerjisine dönüştüğünü gösteren elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanmaktadır (Burt vd., 2002, ss. 73–74). 1985 yılında Anthony Barker ve arkadaşları tarafından günümüzdeki TMS cihazlarına benzeyen bir cihaz geliştirilmiştir. Barker ve Menton, beyni manyetik stimulatorler aracılığıyla uyararak kas seğirmeleri oluşturmuşlardır. Bu dönemde üretilen cihaz TMS'nin ilk prototipidir (Bulut & Hızlı Sayar, 2017, ss. 65–66). 1993'te Hoflich ve arkadaşları tarafından rTMS'nin hafif antidepresan etkisinin olduğunu belirten ilk yayın yayımlanmıştır (Burt vd., 2002, s. 74). 2008 yılında FDA tarafından Neuronetics firmasına (Neurostar cihaz markası ve 10 Hz için) TDD tedavisi için onay verilmiştir (Neuronetics, 2008, s. 1).

2.8.1.2. TMS Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması

Faraday, 1831'de üzerinden akım geçen iletken bir kablonun yakınında duran bir pusula iğnesinin yönünü saptırdığını, kablonun etrafını çevreleyen halka şeklinde manyetik alan çizgilerinin oluştuğunu saptamıştır. Aynı zamanda bunun tersi,

yani şiddeti değişen manyetik alanın da elektrik akımı oluşturabileceği (elektromanyetik indüksiyon) gösterilmiştir (Ampere Kanunu) (Burt vd., 2002, s. 74). TMS'de de aynı prensip geçerlidir.

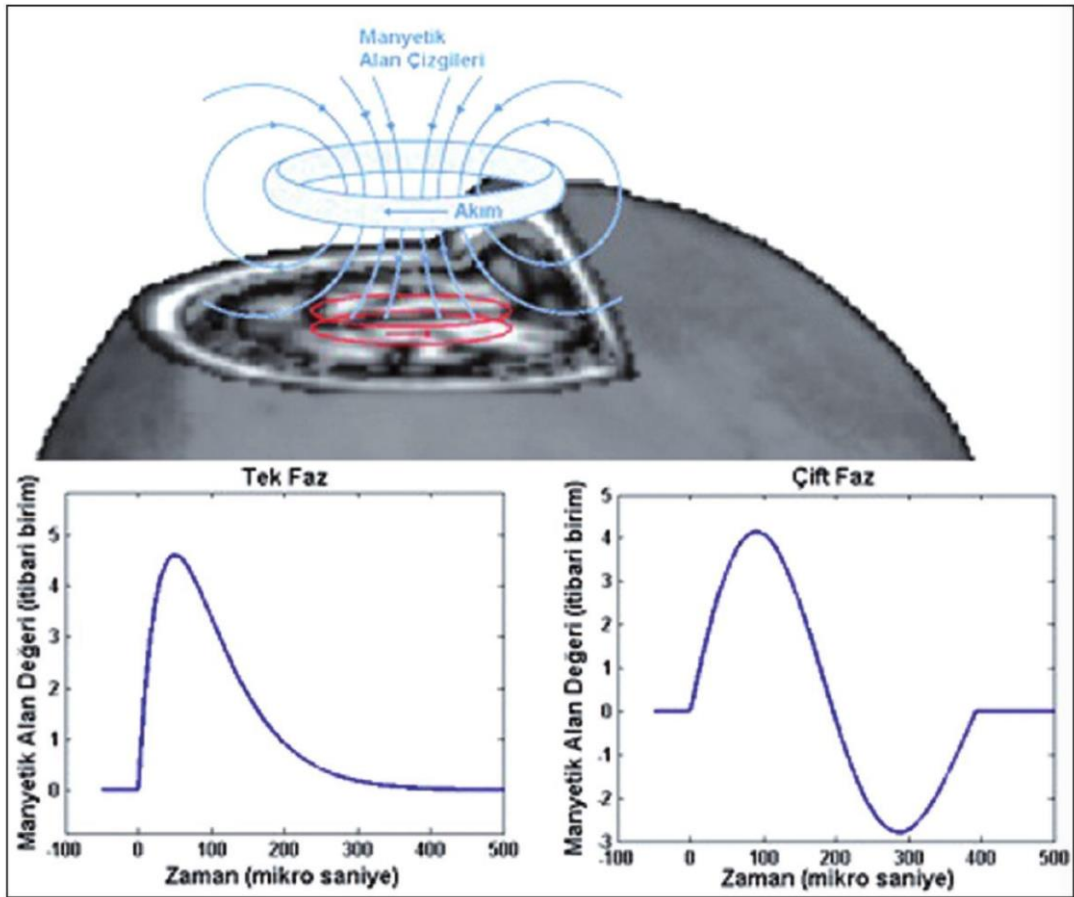
TMS cihazında iki bölüm bulunmaktadır. Ana ünite ve koil. Cihazın ana ünitesi ile zamanla değişen yüksek bir akım üretilmektedir, koil ile de akım yoluyla oluşan manyetik alan istenilen bölgeye yönlendirilerek indüksiyon yoluyla korteks uyarılmaktadır. Geniş ve büyük koillerin odaklama özelliği düşük olmasına rağmen daha derine ulaşabilmektedir. Ancak daha derin bölgelere ulaşmak, istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. En temel koil şekli dairesel veya halka şeklinde olmaktadır. Bu koiller kortekste daha zayıf ve daha az odaklı etki oluşturmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan 8 şeklindeki koil ise görece odaklanmış etkin bir elektrik alan oluşturmaktadır. Odaklamayı etkileyen faktörlerden birisi de koil-korteks arasındaki mesafedir. Manyetik uyarımın etkinliği; koil enerjisinin tepe değeri, manyetik alanın artış hızı ve koil tasarımı gibi parametrelere bağlıdır. rTMS protokolündeki ardışık vuruşların frekans ve adedinin üst sınırını belirleyen faktörlerden birisi de ana üniteye bulunan kapasitör sayısıdır (Bayram & Tarhan, 2017, ss. 74–75; Fitzgerald & Daskalakis, 2013, ss. 3–7).

Uygulamada, ilk önce yalıtılmış metal bir koil kafatasının üzerine yerleştirilmektedir. Koildeki değişen elektrik akımı bu akıma dik manyetik alan oluşturmaktadır. Bu manyetik alanın geçişine kafa derisi ve kafatası herhangi bir direnç göstermemektedir. Manyetik alan beyinde elektrik alan oluşturup sinir hücrelerini depolarize etmekte, hücre zarı potansiyelini etkilemektedir. Oluşan elektrik akımı, koil ile paralel ancak zıt yöndedir (Burt vd., 2002, ss. 73–74; Kozel vd., 2004, ss. 477–478; Rasmussen, 2008).

TMS'nin akım geçen koil adı verilen parçasının içerisinde iletken sargılar bulunur ve bu akım koil üzerinden geçerken manyetik alan üretir. 1 milisaniyeden daha kısa sürede sıfırdan tepe değere ulaşır tekrar sıfıra düşülmektedir. Akımdaki anlık dalgalanmaya vuruş (pulse) adı verilmektedir. Bu şekilde elektrik alan

indüklenmektedir. Bu vuruşlar tek faz, çift faz veya saniyeler içinde tekrarlayan şekilde olabilir. Koilin ürettiği manyetik alanın etkinliği, birçok TMS cihazında kafa derisi ve kafatasının altındaki 1,5-2 cm derinlikteki bir bölge ile sınırlı kalmaktadır. Daha derine etkili bir elektrik alan oluşturulması için manyetik alanın tepe değerini arttırmak gerekmektedir. Ancak bu durum koile yakın beyin dokusunun daha fazla etkilenmesine yol açmaktadır (Fitzgerald & Daskalakis, 2013, ss. 14–15).

Şekil 1. rTMS İle Oluşan Manyetik Alan



TMS'nin etkisi; farklı bölgelerin uyarımı, uyarım şiddeti, uyarımın uygulama yöntemi yani uyarım protokolleri gibi faktörlerle farklılaşmaktadır. Vuruş süresi, vuruşlar arası süre, toplam vuruş adedi, tekrarlı vuruşların frekansı ve vuruş dizisinin adedi gibi parametreler üzerinden yapılan farklı kombinasyonlar ile farklı fizyolojik etkiler gözlemlenmiştir (Bayram & Tarhan, 2017, ss. 76–77).

2.8.1.3. Major Depresyon Tedavisinde rTMS Tedavisinin Kullanımı

Major depresyon (MD), yeti yitimiyle giden hastalıklar arasında üst sıralarda bulunmaktadır. Major depresyon tanısı yeterince konulmamakta, tanı konularının kabaca yarısı antidepresan ilaç tedavisinden fayda görmemektedir (Kessler vd., 2003). Major depresyonu tedavi etmek için başka alternatif yöntemler denenmektedir. Beyin elektrokimyasal bir organ olduğundan farmakolojik müdahaleler dışında elektrikle de modüle edilebilmektedir. EKT bu yöntemlerden biridir, MD tedavisindeki etkililiğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ancak, yöneme ulaşılabilirlik ve uygulanabilirliğin kolay olmaması, akut tedavide başarılı olunmasına karşın nüks oranlarının yüksek olması, oluşturduğu olumsuz bilişsel etkiler, kişilerin olumsuz düşünceleri EKT'nin kullanımını kısıtlamaktadır. EKT'den daha az yan etki oluşturacak, bunun yanında daha etkili bir tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. TMS bu nöromodülasyon tekniklerinden birisidir (Ünsalver & Tarhan, 2017, ss. 83–84).

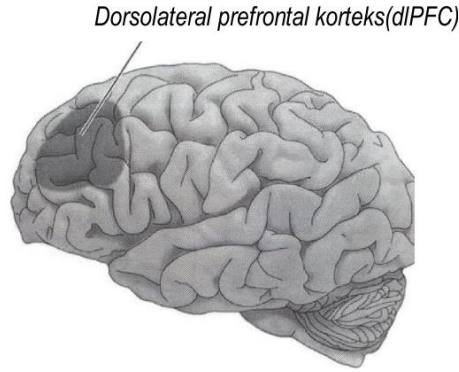
2.8.1.4. Depresyonda TMS Uygulama Protokolü

rTMS'nin uyarı parametrelerine bağlı olarak beynin uyarılması artıp azalabildiği gibi etkisi de geçici veya haftalarca kalıcı olabilir (Burt vd., 2002, s. 73). Major depresyon tedavisinde TMS uygulamasında farklı yerleşim yerleri denenmiş olmakla birlikte en çok kullanılan yerleşim olan sol DLDPFK üzerinde durulmuştur. Özellikle sol DLDPFK üzerine uygulanan yüksek frekanslı uyarımların daha belirgin antidepresan etki ortaya çıkardığı görülmektedir (Ünsalver & Tarhan, 2017, ss. 80–83). Yapılan araştırmalarda bu bölgeye yapılan yüksek frekans rTMS uygulamasının sahte (sham) uygulamalara göre depresyonun düzelmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Schutter, 2009, s. 65).

Depresyon hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında sol DLDPFK bölgesinde aktivite azalması tespit edilmiştir. Bu nedenle de rTMS çalışmalarında bu hipotezin test edilmesi için bu bölgede aktivitenin arttırılması amacıyla hem akut hem de uzun dönem yüksek frekans rTMS uygulamaları yapılmıştır. Bununla

birlikte sağ DLPFK'da da aktivitenin arttığı, düşük frekans rTMS uygulaması ile artmış olan aktivitenin azaltıldığı çalışmalar da vardır (Fitzgerald vd., 2009, ss. 229–230; Hızlı Sayar vd., 2013; Serafini vd., 2015, s. 126).

Şekil 2. rTMS Uygulanan DLPFK'nın Beyindeki Konumu



TMS'nin deneysel olarak farklı uygulama şekilleri de bulunmaktadır. Örneğin günde 3000 vuruş yerine günde iki defa 1500 vuruş uygulanan Hızlandırılmış TMS (Accelerated TMS), aynı zaman içerisinde 6000 veya daha fazla vuruş yapılan Yüksek Doz rTMS, saniyede beş defa 50 Hz vuruş yapan Teta Patlamalı TMS (Theta Burst TMS), beyin dokusunda daha derine inen H koil kullanılan Derin rTMS (Deep rTMS) bunlardan bazılarıdır (Erdös vd., 2017, ss. 38–39).

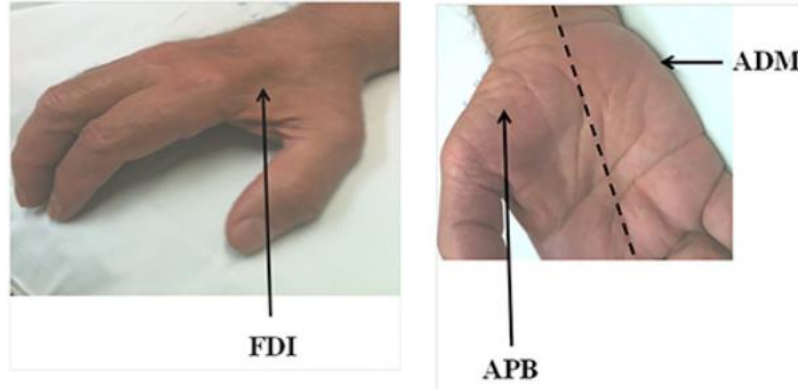
Bu çalışmada EKT ile rTMS karşılaştırması yapıldığı için yukarıda belirtilen diğer TMS uygulamalarına ait bilgiler sunulmamıştır.

TMS tedavisinde belirlenmesi gereken parametreler aşağıda sıralanmıştır:

1. Frekans: Bir saniyede yapılan manyetik vuruş sayısıdır (Hz). Yüksek frekans olarak belirtilenler genellikle ≥ 5 Hz'dir. Düşük frekans ise saniyede ≤ 1 vuruş olarak ifade edilmektedir (Burt vd., 2002, s. 74). Yüksek frekanslı antidepresan çalışmalarında frekans 5 ile 20 Hz arasında uygulanmasına rağmen, büyük çoğunluğu 10 Hz ile gerçekleştirilmektedir (Fitzgerald & Daskalakis, 2013, s. 67).

2. Uyarım Şiddeti (Intensity): Her bir hastada dinlenme halindeki motor eşişe (ME) göre belirlenmektedir (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, s. 89). ME, iskelet kaslarını aktive etmek için ihtiyaç duyulan manyetik alan yoğunluğudur ve motor yanıt almak için gerekli en düşük uyarım şiddetidir (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, s. 89; Ünsalver & Tarhan, 2017, s. 80). Motor eşiş belirlenirken el kaslarının (FDI veya APB kasları) kasılması izlenmektedir. Bu kasların yerleşimi Şekil 3'te gösterilmiştir (Burt vd., 2002, s. 74). Genellikle TMS'de uygulanan şiddet, motor eşişin %100-120'sidir.

Şekil 3. Motor Eşiş Belirlenirken Gözlemlenen El Kasları



Bu ME, TMS'nin yan etkisini azaltmak ve etkililiğini arttırmak amacıyla yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Ancak ME belirlenirken motor kortikal bölge uyarılmaktadır. Depresyon tedavisinde ise prefrontal korteks bölgesi uyarılmaktadır. Depresyon tedavi bölgesi olan DLPFK'de uyarılabilirliğin ölçümü için bir yöntem bulunana kadar motor korteks uyarısı ile elde edilen ME değeri kullanılmaya devam edilecektir (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, ss. 89–90).

3. Uyarım Dizisinin Süresi (Train Duration): Genellikle 2-5 saniyedir (Burt vd., 2002, s. 74). Uyarım dizisi süresi ile uyarımın şiddeti arasında bir ilişki vardır. Eğer uyarım şiddeti motor eşişin %120'si olarak uygulanırsa süre 4,2 saniye ile sınırlandırılmalıdır. Motor eşişin %110'u gibi daha düşük

uyarım şiddetlerinde uyarım süresi güvenli olarak beş saniyeye kadar çıkarılabilmektedir (Fitzgerald & Daskalakis, 2013, s. 67).

4. Uyarım Dizisi Aralığı (Inter-train interval): Uyarı dizileri arasındaki zamandır. Genellikle 8-26 saniyedir.
5. Seanstaki Toplam Uyarım Dizisi Sayısı
6. Seanstaki Toplam Vuruş Sayısı: Frekans, uyarım dizisinin süresi ve bir seansta uygulanan uyarı dizisi sayısından hesaplanmaktadır.
7. Uyarım Bölgesi: Uyarının yapıldığı bölgeyi ifade etmektedir. Depresyon tedavisinde ise prefrontal korteks bölgesi uyarılmaktadır.
8. Kullanılan Koilin Şekli (yuvarlak, 8 şeklinde, çift koni vb): Koilin şekli ve uygulama bölgesi tedavinin etkisini belirlemektedir. 8 şeklinde koil daha belli bölgelere uyarıyı verirken çift koni şeklinde olan koil ile daha derin uyarı iletilmektedir (Burt vd., 2002, s. 74; Erdös vd., 2017, s. 34).

Bu parametrelerin belirlenmesi her bir hasta için farklı olmakla birlikte kabul görmüş bazı standart protokoller de vardır (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, ss. 88–89). FDA'nın belirlediği standart protokole göre, frekans saniyede 10 manyetik vuruş (Hz), seans başına 3000 vuruş, %100-120 ME değeri, uyarım dizisi 4sn, uyarımlar arası süre ise 26 saniyedir. rTMS tedavisinin etkinliğini en uygun hale getirmek için gereken uyarı parametreleri standart değildir, bu nedenle bir çok çalışmada farklı parametreler uygulanabilmektedir (Erdös vd., 2017, s. 33).

Hastalar rTMS uygulanırken tamamen uyanıktır. Seanslar genellikle 20 dakika ile bir saat sürmektedir. Eğer birden fazla seans gerekli ise hafta içi her güne bir seans olacak şekilde planlama yapılmaktadır (Burt vd., 2002, s. 74).

Bunun yanında hastaya ait bazı özellikler de rTMS tedavisine uygunluğu ve tedavi parametrelerinin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Bu özellikler;

1. Hastalık aşaması ve tedavi direnci
2. Önceki biyolojik tedavi denemelerinin nitelikleri
3. Hastanın yaşı
4. Varsa eş zamanlı nörolojik hastalıkları
5. Hastanın ağrı eşiği
6. Almakta olduğu eş zamanlı ilaç tedavileridir (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, ss. 91–92).

Depresyon hastalarında rTMS tedavisi sırasında kullanılan uyarım şiddeti zaman içinde farklılık göstermiştir. Başta motor eşiğin altındaki değerler kullanılırken son dönemlerde eşik üstü uyarım şiddeti kullanılmaya başlanmıştır. Uyarım şiddetindeki kademeli artış tedavi etkisini arttırmaktadır. Ancak hastanın kendini rahatsız hissetmesi, ağrı çekmesi ve tedavi sonrası baş ağrısı olması yüksek uyarım şiddetinde daha sıklıkla görülmektedir (Rossi vd., 2012). Güvenlik kurallarına göre, rTMS yüksek frekanslı diziler halinde uygulandığında, eğer uyarım dizi süresi 4,2 saniye ile sınırlanmışsa, uyarım güvenli bir şekilde motor eşiğin %120'sine kadar uygulanabilmektedir (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, s. 90).

2.8.1.5. TMS'de Hedef Kitle

TMS tedavisinin birincil önceliği TDD vakalarında kullanılmasıdır. Ancak, yan etkileri nedeniyle depresyon tedavisine devam edemeyenler, ilaç tedavisi almak istemeyenler, çocuklar, gençler, hamileler, emzirenler gibi özellikli hasta gruplarında veya EKT'nin tıbbi nedenlerden dolayı uygulanamadığı (örneğin kalp problemleri gibi) durumlarda rTMS tedavisi alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır (Ünsalver & Tarhan, 2017, ss. 83–85)

2.8.1.6. TMS'nin Yan Etkileri

rTMS invaziv yani girişimsel olmayan bir yöntemdir. EKT ile karşılaştırıldığında rTMS uygulaması sırasında genel anesteziye ihtiyaç duyulmamaktadır. Uygulama sırasında hastalar uyanık kalmaktadır. Bu nedenle seans sonrasında ayılma ve kendine gelme gibi bir süreç yoktur. Hastalar günlük yaşamlarına hemen geri dönebilirler. Kognitif yan etki, hatırlama güçlüğü gibi ciddi yan etkiler hiç rapor edilmemiştir (Erdös vd., 2017, s. 38; Ren vd., 2014, s. 182).

En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı, sersemlik ve uyarılan bölgede ağrıdır. Ağrı genelde kısa süreli ve uyarının kesilmesi ile geçmektedir. Ağrı daha çok rahatsızlık hissi şeklindedir. Bu yan etkiler genelde hafiftir ve herhangi bir tedavi gerektirmez (Schutter, 2009, s. 66).

Nadir de olsa rTMS uygulaması sonrasında nöbet geçiren vakalar bulunmaktadır. Bu vakaların genellikle çok yüksek uyarı verilen hastalar olduğu görülmüştür (Hızlı Sayar vd., 2013, ss. 288–289). Düşük frekanslı rTMS uyarım yüksek frekanslı uyarıma göre nöbet riskini azalttığı görülmüştür. Genel olarak düşük frekanslı uyarım daha iyi tolere edilir, kafa derisinde daha az rahatsızlık ve daha az baş ağrısı deneyimlenir. Nadir de olsa yüksek frekanslı uyarımla tedaviye devam edemeyen hastalar sağ DLPFC'ye uygulanan düşük frekanslı uyarım kürünün tamamını alabilirler (Hızlı Sayar & Karamustafalıoğlu, 2017, s. 90).

2.8.1.7. TMS'nin Kontraendikasyonları

TMS tedavisinde kesin kontraendike olan vakalar iki grupta toplanabilir. Bunlar aşağıda verilmiştir:

1. Nöbet geçirme riskini arttıran durumlar: kafa içi basıncı yüksek olanlar (örneğin travma sonrası veya enfeksiyon nedeniyle), epilepsi hastaları veya daha önce nöbet geçirme hikâyesi olanlar, nöbet geçirme riskini arttıran ilaçları kullananlar, ayrıca alkol ve benzodiazepin gibi ilaçların

kesilmesinden sonra da nöbet geçirme riski artmaktadır (Erdös vd., 2017, s. 34; Fitzgerald & Daskalakis, 2013, ss. 81–82; Leggett vd., 2014, s. 14).

2. Manyetik alanla etkileşime girebilecek cisimlerin varlığı: Kafa içi ve boyun bölgesinde metal bir cisim bulunanlar (örneğin anevrizma için takılan klipsler, kafa implantları, şantlar vb), implante edilen tıbbi cihazlar (örneğin koklear implant, kalp pili vb.) (Erdös vd., 2017, s. 34; Fitzgerald & Daskalakis, 2013, ss. 81–82; Leggett vd., 2014, s. 14).

2.8.1.8. Türkiye ve Avrupa’da rTMS Geri Ödeme Kapsamı

Birçok Avrupa ülkesinde rTMS geri ödeme kapsamında değildir. Bunun en önemli nedeni geri ödeme kapsamına alınmasını önerecek yeterli delilin bulunmamasıdır. Almanya’da konu ile ilgili herhangi bir STD raporu veya geri ödeme kapsamına alınmasına dair herhangi bir karar şu ana kadar yayımlanmamıştır. Ancak bazı özel sağlık sigortaları TDDda rTMS için ödeme yapmaktadırlar. Almanya’da 2015 yılında depresyonun tedavisi ile ilgili bir rehber yayımlanmış ve bu rehberde ilaç tedavisine rağmen belirtileri devam eden depresyon hastalarına yüksek frekanslı sol DLPMK rTMS uygulamasının yapılabileceği belirtilmiştir (Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment & Basque Office for Health Technology Assessment, 2017, ss. 118–119).

İngiltere’de NICE, 2007 yılında yayımladığı raporda TMS’nin uygulama protokollerinde klinik etkisinin nasıl değiştiğine dair yeterince bilgi bulunmadığını, buna yönelik yeni araştırmaların planlanmasından sonra tekrar değerlendirilebileceğini belirtmiştir (NICE & NHS, 2007, s. 3). 2015 yılında dokümanda revizyon yapılmış ve rTMS’nin depresyon tedavisinde kullanılmasında herhangi bir güvenlik sıkıntısının bulunmadığı, her ne kadar klinik cevap kişiden kişiye farklılık gösterse de kısa dönem etkisinin uygun olduğu belirtilmiştir (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015, s. 2).

Fransa'da rTMS hastane dışında uygulanıyorsa geri ödeme kapsamına alınmamaktadır. Hastalar depresyon için hastaneye yatırılmaktadır. Polonya, Portekiz, Slovenya, Macaristan, Hollanda, İtalya ve Belçika'da da rTMS geri ödeme kapsamında değildir (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015, s. 2).

Türkiye'de rTMS uygulaması, üçüncü basamak kısıtlaması nedeniyle 2. basamak sağlık tesislerince yapılamayan işlemler içerisinde yer almaktadır. "3. Basamak sağlık hizmet sunucularında da üç ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı hekimin yer aldığı sağlık kurulu raporu ile tıbbi gerekçe belirtilmelidir" şartı bulunmaktadır (Bener vd., 2014, s. 15).

2.8.2. Elektrokonvülsif Terapi (EKT)

Elektrokonvülsif terapi (EKT); merkezi sinir sistemindeki nöronları elektrik akımı kullanarak uyarıp nöbet (konvülsiyon) yapan ve verilen elektrik akımı ile de nöron oluşum sürecini hızlandıran bir somatik tedavi yöntemidir (Bulut & Hızlı Sayar, 2017, s. 66).

2.8.2.1. EKT'nin Tarihçesi

Nöron aktivitesini ve duygu durumunu değiştiren bir somatik girişim olan EKT, 1938 yılında psikiyatrik tedavi biçimi olarak kullanılmaya başlanmıştır. O dönemde 11 seans olarak yapılan tedavi sonrasında klinik iyileşme gözlemlenmiş ancak anestezi ve kas gevşeticiler kullanılmadığından hastalar grandmal tipi epileptik nöbet geçirmiş ve apne, aritmi, taşikardi gibi komplikasyonlar görülmüştür. Günümüzde EKT, anestezi ve kas gevşetici ile birlikte uygulanmakta, EEG kaydı ile de geçirilen nöbetler takip edilmektedir (Uğur, 2018, ss. 1–4).

APA tarafından 1940 yılında EKT ile ilgili rehber yayımlanmış, 1959'da bipolar affektif bozukluk ve major depresif bozuklukta en fazla tercih edilen tedavi

yöntemi olmuştur. Antidepresan ilaçların üretilmeye başlanması ile birlikte EKT'ye olan ilgi azalmaya başlamış, o dönemde filmlerde ve medyada çıkan haberler sonucunda bazı bölgelerde yasaklanmıştır. 1980'lerden sonra tedaviye dirençli birçok vakanın EKT'den fayda gördüğü anlaşılınca, EKT'ye olan ilgi yeniden canlanmıştır (Bulut & Hızlı Sayar, 2017, s. 66).

Lancette yayımlanan 2003 yılı meta analiz çalışmasında mevcut tedaviler içerisinde EKT'nin major depresyon tedavisinde en etkili tedavi yöntemlerinden biri olduğu teyit edilmiştir (The UK ECT Review Group, 2003, ss. 799–800). EKT, major depresyon tedavisinde etkililiği en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan nöromodülasyon tekniğidir. Ancak uygulama gücü ve yan etkileri sebebiyle her olguda uygulanmamaktadır (Ünsalver & Tarhan, 2017, ss. 83–84). Günümüzde EKT; diğer tedavilere cevap vermeyen, çok şiddetli seyreden, acil çözüm gerektiren depresyon ve mani olgularında uygulanmaktadır (Bulut & Hızlı Sayar, 2017, s. 67).

Farklı tipteki antidepresanlara cevap vermeyen, şiddetli ve intihar riski bulunan depresyonlu hastalarda EKT uygulaması önemli bir tedavi aracı olmaktadır. Yan etkiler açısından ilaçlardan daha güvenlidir. EKT öncesinde genel anestezi ve kas gevşetici uygulanmaktadır. EKT ile depresyonun hızlı iyileştiği görülse de tekrarlama oranı yüksektir. Bu nedenle EKT sonrası ilaç tedavisi ile takip önerilmektedir (Tan & Erol, 2008, s. 29).

EKT'nin yalancı EKT ve antidepresanlarla karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda EKT'nin diğerlerinden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak günümüzde; EKT'de hafıza bozukluğu gibi oluşabilen yan etkiler ve EKT'ye karşı oluşmuş olan olumsuz tutum nedeniyle kullanımı azalmıştır. Birçok rehberde EKT, tedavisi zor depresyonlarda ve ileri dönem depresyonlarda önerilen bir tedavi yöntemidir (Saatçioğlu & Tomruk, 2011, s. 218). EKT; özellikle intihar düşünen kişilerde, antidepresanlardan daha fazla iyileşme göstermektedir. Bu nedenle intihara meyilli hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (Gaynes vd., 2011, s. 5).

2.8.2.2. EKT Etki Mekanizması

EKT, beyinden elektrik akımı geçirerek kişide nöbet oluşturan bir yöntemdir. Major depresif bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde diğer yöntemlerde görülmemiş düzeyde etkili bulunmuş olmasına rağmen etki mekanizması ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. En çok kabul gören hipotez; nöbet ile birlikte nörotransmitterlerin değiştiği, nöronların yeniden yapılandığı, fonksiyon bölgelerinin birbirleri ile bağlandığı şeklindedir (Erdös vd., 2017, s. 37).

Tedavinin etkisi; elektrotların yeri (bilateral veya unilateral (sağda)), elektriğin dalga biçimi, elektriğin şiddeti gibi kullanılan parametrelerle ilişkilidir (Gaynes vd., 2011, s. 4). Tedavide, kişilerin nöbet eşiğine göre nöbet geçirten en düşük şiddet uygulanmaktadır. Genellikle vuruş genişliği 0,25-2 milisaniye, verilen süre 0,5-8 saniye arasındadır (Erdös vd., 2017, s. 37).

Bazı çalışmalarda EKT sırasında ve sonrasındaki beyin aktiviteleri EEG ile ölçülmüş ve EKT sırasında beyin aktivitelerinde önemli düzeyde artış görülürken daha sonra frontal ve temporal bölge beyin aktivitesinde haftalarca süren düşme görüldüğü belirtilmiştir. Uygulama sonrasında nöbet eşiğinin arttığı, bunun da beynin inhibitör süreçleri veya endojen antikonvülzan mekanizma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte EKT uygulamasının hipofizyal hormon seviyelerinde artışa neden olduğu (vazopressin kortizol, prolaktin vb), ayrıca dopamin seviyelerini de arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Poyraz & Tosun, 2018, s. 6).

2.8.2.3. EKT Endikasyon ve Kontraendikasyonları

EKT; şizofreni, bipolar bozukluk gibi farklı birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmakla birlikte bu çalışmada esas konu major depresyon olduğundan endikasyonlar bu hastalık ile ilişkili olarak belirtilmiştir. EKT, ilaç tedavisinin cevap vermediği veya tedavinin tolere edilemediği durumlarda; intihar düşüncelerinin

varlığında, tedaviye hızlı cevap alınması gerektiği durumlarda, psikotik durumlarda, ağızdan sıvı veya besin alımının olmaması veya az olması gibi depresyon komplikasyonlarına bağlı durumlarda önerilmektedir (Özten & Karamustafalıoğlu, 2018, ss. 8–9).

EKT'de kafaichi basıncın yüksek olması kesin kontraendikasyon nedenidir. EKT uygulaması sonrasında aritmi görülme riski yüksektir. Çoğu durumda kendiliğinden düzelmektedir ve klinik olarak anlamlı değildir. Ancak kalp hastalığı olan kişilerde dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (Özten & Karamustafalıoğlu, 2018, s. 13). Bununla birlikte, beyinde yer kaplayan lezyon, kafaichi basınç artışı, yakın zamanda beyin kanaması veya kafa travması geçirmiş olmak, kafaichi damar anomalileri, feokromositom, abdominal aort anevrizması, retina dekolmanı, koroner arter hastalıkları, aktif merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, yeni geçirilen pitüiter apopleksi, sınıf 4-5 anestezi riski bulunanlarda da EKT kontraendike olmaktadır (Erdös vd., 2017, s. 37; Gündüz, 2018, s. 45; Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 76).

2.8.2.4. EKT Uygulamalarında Anestezi

EKT uygulamaları ilk başlarda anestezisiz uygulanmakta ve çok fazla ekstremitte travmalarına yol açmaktaydı. Uygulamanın 1940'lı yıllardan itibaren anestezi altında uygulanması etik bir yaklaşım olarak benimsenmiştir (Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 75).

EKT uygulaması genel anestezi altında ve kas gevşetici uygulanarak yapılmaktadır. Hastanın uygulama öncesinde en az 8 saat aç olduğu kontrol edilmelidir. Birçok psikiyatri ilacı uygulama öncesinde kesilmekle birlikte ilaçların anestezi ilaçlarla etkileşime girmesinden dolayı kesilme zamanları teyit edilmelidir (Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 76) Minimum 3 odaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bekleme odası, tedavi odası, derlenme odası. Odalar tedavi edilecek hastaların sayısına göre yeterince büyük olmalı, acil durumlarda

müdahale yapılabilecek ekipmanları içermelidir. Hastaların monitorize edilmesi sağlanmalıdır (Erdös vd., 2017, s. 40).

Monitörizasyonla, kalp atım hızı ve ritmi, noninvaziv kan basınç ölçümü, oksijen satürasyonu, karbondioksit seviyesi takip edilmeli ve damar yolu ile idame sıvıya başlanmalıdır. Genelde standart maske ventilasyonu yeterli olmakla beraber airway uygulanması ya da laringeal maske kullanılması gerekebilmektedir. Entübasyon için gerekli hazırlıklar yapılmış olmalıdır (Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 76).

EKT uygulamalarında anestezi indüksiyonu için genellikle propofol, metohexital, tiyopental, diazepam, etomidat ve ketamin; inhalasyon anestezi olarak da sevofluran tercih edilmektedir. EKT uygulaması sırasında anestezi hemşiresi, anestezi uzmanı, psikiyatrist bulunmalıdır. Uygulama yaklaşık 25-40 dakika sürmektedir. 5-10 dakika uygulama, 20-30 dakika EKT öncesi ve sonrasındaki tedavi rutinleri için gerekmektedir. Elektrik verilmesi 20-30 saniyedir. Genelde hastalar yatırılarak tedavi edilmekle birlikte son dönemlerde ayaktan sağlık hizmeti ile verilmesi yaygınlaşmaktadır. Genellikle haftada 2-3 defa uygulanmaktadır. Toplam seans 6-15 arasında değişmektedir. Kognitif yan etkilerinden dolayı haftada 3'ten fazla seans önerilmemektedir (Erdös vd., 2017, s. 37; NP İstanbul Beyin Hastanesi, 2017, ss. 3-5).

Uygulama sonrasında derlenme odasında, hastayı tanıyan ve tepkilerini iyi tahmin edebilen psikiyatri doktoru veya hemşiresi hastanın yanında olmalı ve mental durumunu yakından takip etmelidir. Ayrıca kalp atımı, saturasyon, kan basıncı gibi değerler izlenmeli ve kayıt edilmelidir (Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 77).

2.8.2.5. EKT Yan Etkileri

EKT; kognitif fonksiyonu (yani kişinin anlama, kavrama ve yorumlama ile ilgili işlevleri), yakın ve uzak hafızayı, yeni şeyleri öğrenmeyi ve akılda tutmayı kötü

yönde etkilemektedir. Ancak yapılan meta analiz çalışmalarında bu sıkıntıların 15 gün gibi bir sürede düzeldiği gösterilmiştir (Semkovska & McLoughlin, 2010, s. 568). Kişiler, EKT uygulaması öncesi son dönemlerde (hafta veya ay olabilir) yaşanan olayları hatırlamada zorlanmaktadır. Ayrıca, EKT kullanımı sırasında anestezi ihtiyacı olması ve nöbet geçirmeyi tetiklemesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (Erdös vd., 2017, s. 37; Ren vd., 2014, s. 182). Daha minör yan etkiler ise baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, iştahsızlık, yorgunluk gibi belirtilerdir (Zengin & Salihoğlu, 2018, s. 75)

EKT'nin en ciddi yan etkisi kalbe olan etkisidir. Verilen elektrik akımı nedeniyle kalp durması, kalp atımında yavaşlama (sinüs bradikardisi) ve tansiyon düşüklüğü görülebilir. Nöbet geçirirken taşikardi ve hipertansiyon; nöbetten hemen sonra da kalp hızında ve tansiyonda hızlı bir düşüş olabilir. Genellikle herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan düzelmektedir (Kırpınar & Kırpınar, 2018, ss. 24–28).

EKT'ye bağlı mortalite hızı çok düşüktür. (73.440 tedavi içinde 1 ölüm). Bunun da genel anesteziye bağlı olduğu düşünülmektedir (Erdös vd., 2017, s. 37). Mortalite hızının tedavi başına %0,002, hasta başına %0,01 olduğunu belirten kaynaklar vardır (Kırpınar & Kırpınar, 2018, s. 25).

3. BÖLÜM: GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN AMACI

Major depresyon tüm dünyada ve Türkiye’de yıllar içerisinde hem görülme sıklığı açısından hem de hastalık yükü açısından artış gösteren hastalıklardan biridir. Bu hastalığın tedavisi için birçok antidepresan ilaç bulunmakla birlikte bu ilaçların tedavi edemediği veya yan etkileri nedeniyle tedavinin yarıda bırakıldığı birçok major depresyon hastası bulunmaktadır (Cesar & Chavoushi, 2013, s. 38; World Health Organization, 2021).

İlaç tedavisinin işe yaramadığı durumlarda elektrokonvülsif terapi (EKT) mevcut durumda en iyi tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir (Eranti vd., 2007, s. 73; Janicak vd., 2002, s. 659). Ancak bu tedavinin yan etkileri nedeniyle veya tedaviye ilişkin oluşmuş önyargılar nedeniyle farklı tedavi alternatifleri araştırılmaktadır. Tekrarlayan transkraniyal manyetik uyarım (rTMS) tedavisi, bu alternatif tedavilerden birisidir. İnvaziv bir yöntem olmaması, anesteziye ihtiyaç duyulmaması EKT’ye göre avantajları olmakla birlikte antidepresan etkisi tartışmalıdır (Leggett vd., 2014, s. 13).

Bu çalışmada; major depresyon tedavisinde yeni tedavi yöntemlerinden biri olan rTMS’nin tedaviye dirençli major depresyon vakalarında kullanımı STD metodolojisine göre değerlendirilmiş, bilgiler sistematik, şeffaf, tarafsız bir şekilde derlenip özetlenmiştir. Bu şekilde politika yapıcılara, karar vericilere ve geri ödeme kurumlarına bilimsel kanıt sağlanması amaçlanmıştır.

Sistematik derleme yapılırken Cochrane Handbook 5.1.0 versiyonunda yer alan yöntemler dikkate alınmıştır. STD yapılırken EUnetHTA’nın HTA Çekirdek Model sorularının cevaplandırılmasına çalışılmıştır. rTMS’nin TDD vakalarında kullanımı ile ilgili daha önce yapılmış derlemeler ve STD çalışmaları bulunmaktadır. Ancak rTMS teknolojisinin TDD vakalarında kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bir randomize kontrollü çalışmada rTMS’nin major

depresif bozuklukta tedavi edici etkisinin EKT ile karşılaştırılabilir seviyede olduğu belirtilirken (Janicak vd., 2002, ss. 664–665), başka bir çalışmada rTMS'nin EKT kadar etkili olmadığı belirtilmektedir (Eranti vd., 2007, s. 73). Yapılmış sistematik derleme çalışmalarında da durum aynıdır. Yapılan meta analiz çalışmalarında analize dahil edilen çalışmaların metodoloji olarak çok önemli sınırlılıklarının bulunduğu, çalışmaların yanlılık ve kalite açısından değerlendirmelerinin yeterince yapılmadığı görülmüştür. Ayrıca, Türkiye’de bu konuda yapılmış herhangi bir meta-analiz çalışmasına rastlanmamıştır. Yeni yayınlanmış çalışmaların verilerinin dahil edilerek analizlerin güncellenmesi gerektiği düşünüldüğünden bu çalışma yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMA/POLİTİKA SORUSU

Bu çalışmada; “Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Simülasyon (rTMS) tedavisinin 18 yaş ve üzeri TDD vakalarında elektrokonvülsif terapi (EKT) ile karşılaştırıldığında maliyet etkililik açısından uygun mudur?” sorusuna yanıt aranmıştır. Bu sorulara yanıt aranırken aynı zamanda “rTMS cihazının TDD vakalarında ödeme sistemi içerisine alınması uygun mudur?” sorusu da irdelenmiştir.

3.3. STD ÇEKİRDEK MODEL GÖRECELİ ETKİ DEĞERLENDİRME SORULARI

Bu çalışmada, “EUnetHTA'nın HTA Çekirdek Modeli Hızlı Göreceli Etki Değerlendirme (Rapid Relative Effectiveness Assessment) 4.2. versiyonunda yer alan ve sağlık teknoloji değerlendirmesi yapılırken göz önünde bulundurulması gereken sorular cevaplandırılmıştır. Bu sorular Tablo 9'da yer almaktadır. Tabloda 1 ve 2. başlıklar altında yer alan soruların cevapları tezin 2. Bölümünde cevaplandırılmaya çalışılmıştır. İlerleyen bölümlerde maliyet etkililik ile ilgili değerlendirmeler sunulmuştur.

Tablo 9. Tez Konusuna Yönelik Oluşturulan STD Çekirdek Model Soruları

1.Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı
A0002 Tedaviye dirençli major depresif bozukluk nedir?
A0003 Tedaviye dirençli major depresif bozukluk hastalığında bilinen risk faktörleri nelerdir?
A0004 Tedaviye dirençli major depresif bozukluk hastalığının doğal seyri nedir?
A0005 Tedaviye dirençli major depresif bozukluk hastalığının belirtileri ve yükü nedir?
A0006 Tedaviye dirençli major depresif bozukluk hastalığının toplum için sonuçları nelerdir?
A0020 rTMS hangi durumlar için pazarlama ruhsatı veya CE yetkisi almıştır?
A0021 rTMS'nin geri ödeme durumu nedir?
A0024 Mevcut rehberlerde veya pratikte tedaviye dirençli major depresif bozukluk nasıl teşhis edilmektedir?
A0025 Mevcut rehberlerde veya pratikte tedaviye dirençli major depresif bozukluk nasıl yönetilmektedir?
A0007 Hedef popülasyon nedir?
A0011 rTMS mevcut durumda ve gelecekte ne kadar kullanılmaktadır?
2.Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri
B0001 Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarım/Uyarı (rTMS) ve Elektrokonvülsif terapi (EKT) nedir?
A0020 rTMS hangi durumlar için pazarlama ruhsatı veya CE yetkisi almıştır?
B0002 rTMS'nin EKT'ye göre iddia edilen faydası nedir?
B0003 rTMS ve EKT'nin gelişme ve uygulama aşamaları nelerdir?
B0004 rTMS ve EKT'yi kimler uygulamaktadır ve hangi sağlık hizmeti düzeyinde uygulanmaktadır?
B0008 rTMS ve EKT'yi uygulamak için özel bir yer gerekli midir?
B0009 rTMS ve EKT'yi kullanmak için hangi ekipman ve malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır?
A0021 rTMS'nin geri ödeme durumu nedir?
3. Güvenlik
C0008 EKT'ye göre rTMS ne kadar güvenlidir?
C0002 Zarar, rTMS'nin uygulanan dozu ile mi yoksa sıklığı ile mi ilgilidir?
C0005 rTMS'nin kullanımıyla zarar görmesi daha olası, daha kolay etkilenen hasta grupları var mıdır?
C0007 rTMS ve EKT'nin kullanıcıya bağlı zararlarla ilişkisi var mı?
4.Klinik Etkililik
D0001 rTMS'nin mortaliteyi düşürmede bir etkisi var mı?
D0005 rTMS, tedaviye dirençli major depresif bozukluğun belirtilerini ve bulgularını (şiddet, sıklık vb) nasıl etkilemektedir?
D0006 rTMS, tedaviye dirençli major depresif bozukluğun ilerlemesini /veya nüksü nasıl etkilemektedir?
D0011 rTMS'nin hastanın vücut fonksiyonları üzerindeki etkisi nedir?
D0016 rTMS'nin kullanımı günlük aktiviteleri nasıl etkilemektedir?
D0012 rTMS'nin genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedir?
D0013 rTMS'nin hastalığa spesifik yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedir?
D0017 Hastalar rTMS'den memnun mu?
B0010 rTMS ve EKT'nin kullanımını izlemek için ne tür verilere ve kayıtlara ihtiyaç duyulmaktadır?

3.4. ÇALIŞMANIN KAPSAMI

Bu çalışmada sistematik derleme yapılırken sadece randomize kontrollü çalışmalar analize dahil edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, randomize olmayan çalışmalar, vaka-kontrol çalışmaları, pre-klinik ve biyolojik çalışmalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

Politika sorusundan da anlaşılacağı üzere araştırılan nüfus yani **P (Population)**; 18 yaş ve üzeri tedaviye dirençli major depresyon vakalarıdır. Tedaviye direnç; en az iki farklı antidepresan ilacın yeterli süre ve yeterli dozda kullanılmasına rağmen depresif semptomların devam etmesi olarak belirlenmiştir. Hastanın eş zamanlı başka bir hastalığından dolayı depresyon tanısı konan kişiler (parkinson hastalığı, şizofren, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, demans, felç sonrası görülen depresyon, insomnia vb.) yapılan araştırmalar dahil edilmemiştir. Ayrıca 18 yaş altı çocuklar ve hamilelerle yapılan çalışmalar da değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Bipolar depresyonun patofizyolojisi ve tedavi mekanizması farklı olduğundan ve rTMS'nin etkili bir tedavi seçeneği olduğuna dair henüz yeterli kanıt olmadığından (Macaluso & Preskorn, 2019, s. 197) major depresyon haricinde farklı bir depresyon tanısı alan kişilerin yer aldığı çalışmalar değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

I (Intervention), STD'de, etkisine bakılan cihazdır. EUNetHTA rehberlerine göre bu seçilen cihazın klinik veya yaşam kalitesi açısından ilave bir faydasının bulunması gerekir (EUNeHTA, 2015, s. 5). Bu çalışmada etkisine bakılan cihaz, yüksek frekanslı sol DLPFK uygulanan rTMS cihazıdır. Yüksek frekans, ≥ 5 Hz olarak belirlenmiştir. Sadece rTMS tedavisi alan yani monoterapi veya antidepresan ile birlikte rTMS uygulanan araştırmalar çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı türde TMS tedavisi uygulanan (derin TMS (dTMS), aralıklı veya devamlı teta burst uyarım (iTBS, cTBS) veya DLPFC dışındaki bir bölgeye uygulanan rTMS tedavileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

C (Comparator), tedaviye alternatif olarak kullanılan en yaygın tedavi bu kategoride değerlendirilir. Tedaviye dirençli major depresyon vakalarında mevcut altın standart tedavi yöntemi EKT olduğundan karşılaştırma olarak EKT seçilmiştir. Karşılaştırma olarak sahte rTMS, diğer nörouyarım yöntemleri kullanılan çalışmalar, sadece ilaç tedavilerini içeren çalışmalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Sistemik derlemeye dahil edilen ve hariç tutulan çalışmaların kriterleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Sistemik Derleme Çalışmasında Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

STD Terminolojisi	Açıklama	Çalışmaya Dahil Edilen	Çalışmaya Dahil Edilmeyen
Evren, Nüfus Sorun/ Hasta	Çalışmanın yapıldığı evreni/popülasyonu, sorunu ve hasta grubunu tanımlar	18 yaş ve üzeri Tedaviye Dirençli Major Depresyon Vakaları	Bipolar depresif bozukluğu olanlar Şizofren tanısı olanlar Hayvan deneyleri Başka bir nedenden dolayı depresyon tanısı konulan kişiler <18 yaş, hamileler
Müdahale Girişim	Çalışmanın yapıldığı popülasyona yönelik çalışma konusu olan girişimi/müdahaleyi tanımlar	Yüksek frekanslı ($\geq 5\text{Hz}$) Sol DLDPFK uygulanan rTMS	Düşük frekanslı rTMS uygulamaları Sol DLDPFK harici başka bir yere uygulanan çalışmalar Daha yeni teknikler içeren rTMS uygulamaları (senkronize rTMS, deep rTMS, pulsed rTMS) tDCS (transcranial direct current stimulation), DBS
Mukayese Karşılaştırma	Çalışmaya konu olan girişimin/müdahalenin alternatif(ler)ini tanımlar. Genelde en yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir.	Elektrokonvülsif Terapi/ Elektroşok EKT	Yalancı rTMS Diğer nörouyarım yöntemleri İlaç tedavisi, plasebo veya kognitif tedaviler
Sonuç, Çıktı		Tedavi öncesi ve sonrası depresyon test sonuçları arasındaki fark, Tedaviye cevap hızı, Tam düzelme hızı, tedaviyi erken bırakma, Yan etki	

3.5. LİTERATÜR TARAMA STRATEJİSİ

Literatür taraması yapılırken yukarıda belirtilen dahil etme ve hariç tutma kriterleri ve PICO'ya göre bir tarama stratejisi oluşturulmuştur. PubMed/Medline, Cochrane CENTRAL, Science Direct, Scopus, PsychInfo, ULAKBİM, Proquest gibi veri tabanları başta olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Kütüphanesinin üye olduğu tüm dergiler ve elektronik kaynaklar taranmıştır. Hacettepe Üniversitesi Kütüphanesinden taranan veri tabanlarının listesi Ek 3'te yer almaktadır.

rTMS ve EKT karşılaştırması yapılan meta-analiz çalışmaları ve bu çalışmalarda dahil edilen randomize kontrollü çalışmalar da incelenmiştir. STD raporlarına ulaşmak için EUNetHTA ve University of York veri tabanları incelenmiştir. Ulaşılan yayınların referans listeleri incelenerek kartopu yöntemi ile elle tarama da yapılmıştır.

Sistemik derleme yapılırken yayımlanmamış çalışmaların araştırılması da önem arz etmektedir. Genelde istatistiksel olarak anlamlı olan veya pozitif sonuç veren yayınların yayımlanması eğilimi bulunmaktadır. Bu nedenle yayımlanmamış yayınları araştırmak için gri literatür olarak ifade edilen veri tabanlarının da taranması gerekmektedir. Öncelikle, gri literatür için hangi veri tabanlarının araştırılması gerektiği ile ilgili literatür taraması yapılmış ve bir liste oluşturulmuştur. Opengrey, Alltrials, gibi siteler ve yayımlanmamış çalışmalara erişmek için www.clinicaltrials.gov, www.centerwatch.com, www.controlled-trials.com, www.scirus.com gibi sitelerde tarama yapılmıştır. EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) (<https://eudract.ema.europa.eu/index.html>), DSÖ'nün International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) www.who.int/ictcp/en veritabanları araştırılmıştır.

01.01.1985 ile 31.12.2020 tarihleri arasında yayımlanmış ve Bölüm 3.4'te belirtilen PICO kriterlerine uygun olan tüm yayınlar dikkate alınmıştır. Herhangi bir dil sınırlaması yapılmamıştır. Hayvan deneyleri ise tarama dışı bırakılmıştır. Anahtar kelimeler belirlenirken ilk önce "transcranial magnetic stimulation" ve

“depression” ifadeleri kullanılarak basit tarama yapılmıştır. Çıkan yayınların anahtar kelimeleri ve Pubmed’in MESH sözlüğü dikkate alınarak bir tablo oluşturulmuştur. Yeni ilave edilen anahtar kelimelerle tarama tekrarlanmış ve bulunan yayınların anahtar kelimeleri ve referansları dikkate alınarak el ile tarama sırasında karşılaşılan anahtar kelimeler de anahtar kelime listesine dahil edilmiştir. Oluşturulan anahtar kelime tablosu Ek 4’te sunulmuştur. Böylece hem kontrollü sözlük hem de anahtar kelime listesine göre tarama yapılmıştır.

Anahtar kelimeler belirlenirken PICO’da yer alan nüfus, girişim ve karşılaştırma teknolojisi ile ilgili her bir bölüm için yukarıda ifade edilen metodoloji tekrarlanmıştır. Ayrıca aranan kelimeler AND, OR, NOT gibi “boole (boolean) operatörleri” kullanılarak birleştirilmiştir. Bununla birlikte “*” işareti kullanılarak “therapy-therapies” veya “depression-depressive” gibi kelimelerin farklı formları da taramalara dahil edilmiştir. Anahtar kelimeler belirlenirken PRESS kontrol listesi göz önüne alınmıştır (Mcgowan vd., 2016, ss. 43–44). Tablo 11’de uygulanan tarama stratejisi görülmektedir.

Tablo 11. Sistematik Derleme Sırasında Belirlenen Tarama Stratejisi

1	transcranial magnetic stimulation* OR repetitive transcranial magnetic stimulation OR TMS OR rTMS OR magnetic field therapy OR magnetic brain stimulation OR magnetic seizure therap* OR noninvasive brain stimulation OR nonpharmacological interventions
2	(depression or depressed) OR depressive disorder OR (major depressive disorder or mdd or major depression) OR severe depression OR mental depression OR treatment resistant depression OR (treatment-resistant or treatment resistant or pharmaco resistant) OR therapy resistant depres* OR refractory depression
3	convulsive therapy OR (EKT' or 'electroconvulsive therapy' or 'electroconvulsive shock' or 'electroconvulsive shock therapy' or 'electrical stimulation' or 'electroconvulsive) OR electroshock therapy
4	#1 AND #2 AND # 3
5	(clinical trials, randomized or controlled clinical trial) OR (randomized controlled trials or rtc or randomised control trials) OR intervention study OR (experimental study or experiment or study or results or experimental trial)
6	#4 AND #5
7	systematic review OR (meta-analysis or literature review or meta analysis or overview)
8	#6 AND #7
9	#6 not (rats or mice or rodents or animals)

MESH terminolojisi: Major Depressive Disorder, Depressive Disorder, Major Depression, Treatment-resistant, rTMS, electroconvulsive therapy

Belirlenen tüm yayınlar öncelikle Hacettepe Üniversitesi Kütüphanesi'nin dosyalarına kayıt edilmiş, incelemeler sonucunda seçilen yayınlar Mendeley referans yönetim sistemine aktarılmıştır.

3.6. VERİ TOPLAMA VE SENTEZLEME (DATA EXTRACTION)

Taramada tespit edilen ve kriterlere uygun olan tüm literatürün değerlendirilmesi birbirinden bağımsız olarak iki kişi tarafından yapılmıştır. Bu kişilerden biri araştırmacının kendisidir, her iki kişi de hekim olup araştırmacı STD konusunda diğer kişi ise klinik araştırmalar konusunda eğitilmiş ve deneyim sahibidir.

Araştırmacı hem STD hem de sistematik derleme ve meta analiz konularında uluslararası üniversitelerden online kurslar almıştır (University of Glasgow'un 3 hafta süren "Introduction to Health Technology Assessment", The University of Sheffield'tan 4 hafta süren "Health Technology Assessment: Choosing Which Treatments Get Funded", The University of Sheffield'in 3 hafta süren "Measuring and Valuing Health", John Hopkins Üniversitesi'nden 6 hafta süren "Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis" eğitimleri).

Çalışmalar değerlendirilirken bir form aracılığıyla önemli veriler not edilmiştir. Söz konusu formda çalışmanın tipi, süresi, hastaları dahil etme ve hariç tutma kriterleri, demografik özellikler, çalışmalarda kullanılan tanımlar, kullanılan ve karşılaştırılan teknoloji için tedavi parametreleri, çıktılar (çalışmalarda kullanılan ölçüm araçlarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri (örn. HDRS, BDI vb), tedaviye cevap ve tam düzelme hızı, yan etki durumu, çalışmayı bırakanların yüzdesi) gibi bilgiler yer almaktadır. Her iki değerlendirici de bu bilgileri yayını okuyarak ilgili tablolara işlemişler daha sonra da bu bilgilerin karşılaştırmasını yapmışlardır. Eğer farklı bir değerlendirme söz konusu olduysa ilgili yayına geri dönülerek farklılıkların giderilmesi sağlanmıştır. Bu farklılık tüm yayınlar içerisinde %2'dir.

3.7. ÇALIŞMALARIN KALİTE DEĞERLENDİRMESİ

Kriterlere uygun olan randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendirmek için birçok yöntem bulunmaktadır. Bazı yöntemler çalışmaya puan vermektedir. Ancak Cochrane Collaboration çalışmaya tek bir puan verilerek kalite değerlendirmesi yapılmaması gerektiğini belirtmektedir. Cochrane'nin "Yanlılık Riski Değerlendirme Yaklaşımı" ile çalışmanın randomizasyonundan raporlanması sürecine kadar farklı aşamalarda bir yanlılık yapıp yapılmadığı değerlendirilmektedir. Aşağıdaki tabloda Cochrane'nin yanlılık riski değerlendirme yaklaşımında yer alan başlıklar verilmiştir. Belirlenen çalışmalar, her bir başlık için "Yüksek risk, "Düşük risk", "Risk belli değil" şeklinde 3 kategoride değerlendirilmektedir (Higgins & Green, 2008, ss. 193–197). EUnetHTA'nın "Tedavi Amaçlı Tıbbi Cihaz Rehberi"nde (Therapeutic Medical Device Guideline) randomize kontrollü çalışmaların kalitesi için Cochrane Yanlılık Risk Değerlendirme yaklaşımının kullanılması önerilmektedir (EUnetHTA, 2015b, s. 28).

Tablo 12. Cochrane'nin Yanlılık Risk Değerlendirme Yaklaşımı

Yanlılığın Adı	Değerlendirme Sorusu
Rastgele sıralama oluşturma (Seçim yanlılığı)	Randomizasyon yöntemi uygun mu?
Ayrılmayı gizleme (Seçim yanlılığı)	Hangi grupta olduğu bilgisi yeterince gizlendi mi?
Katılımcıların ve personelin körlenmesi (Performans yanlılığı)	Tedaviyi alan ve tedaviyi uygulayan kişilere körleme yapıldı mı?
Sonuç ölçümlerinde körleme (Tespit yanlılığı)	Değerlendirmeyi yapan kişilere körleme yapıldı mı?
Tamamlanmayan sonuç verisi (Kayıp yanlılığı-Attritional bias)	Çalışma sırasında ayrılanların sonuçlara etkisi değerlendirildi mi?
Seçici raporlama (Raporlama yanlılığı)	Elde edilen tüm sonuçlar raporlarda belirtildi mi?
Diğer yanlılıklar	Diğer bölümlerde yer almayan her türlü yanlılık burada belirtilmeli

Kaynak: (Higgins & Green, 2008, s. 203)

3.8. META ANALİZ

Daha önceki bölümlerde de açıklandığı gibi; meta analiz, kanıt piramidinin en üst basamağında yer alan araştırma yöntemidir ve yapılabilmesi için seçilen yayınların sayısı ve incelenen çıktının incelenen konuya uygunluğu gerekmektedir. Sistemik derleme çalışmalarının hepsinde meta analiz yapılmayabilir ancak meta analize sokulan araştırmaların hepsi sistemik derlemeden gelmelidir. Eğer sistemik derleme ile tespit edilen çalışmaların “klinik sorusunun temel bileşenleri” aynı ise meta analiz ile bu çalışmaların sonuçlarını kantitatif olarak birleştirip tek bir özet sonuç elde edilebilmektedir. Meta analiz; etkinin yönünü, etkinin büyüklüğünü ve bu etkinin araştırmalar arasında tutarlı olup olmadığını söylemektedir. Etki büyüklüğü, tedavi etkisinin büyüklüğünü veya daha genel ifade edilecek olursa iki değişken arasındaki ilişkinin gücünü yansıtan bir değer olup meta analizin standart ölçü birimidir (Açıkel, 2009, ss. 164–172).

Meta analiz sonuçları orman grafiği (forest plot) adı verilen bir grafik ile gösterilmektedir. Bu grafikte çalışmaların adı ve yılı sol tarafta gösterilmektedir. Çalışmaların etki büyüklüğü, ağırlığı, özet etkiyi hesaplamak için çalışmalara atanan göreceli ağırlık, çalışmaların güven aralıkları gibi değerlere bu diyagramda yer verilmektedir. Her bir satırda, o çalışmaya ait detaylar yer almaktadır. Çalışmaların ağırlıkları o çalışmanın örneklem büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Orman grafiğinde çalışmalara ait karelerin büyüklüğü o çalışmanın etki büyüklüğünü gösterir. Karenin yeri de o çalışmanın etki yönü hakkında bilgi vermektedir. Grafikteki her bir yatay çizgi ise o çalışmadaki güven aralığını vermektedir. Güven aralığı ne kadar darsa yani çizgi ne kadar kısa ise o çalışmadaki tahminler daha kesin demektir. Grafiğin altında, elmas şekli ile sembolize edilen toplam etki büyüklüğüdür. Elmasın x eksenindeki merkezi etki büyüklüğünü (genel etki büyüklüğü), genişliği ise güven aralığını vermektedir. Genel etki büyüklüğü analizde yer alan tüm çalışmaların etkilerinin ağırlıklı ortalamalarına karşılık gelmektedir (Borenstein vd., 2009, ss. 1–7; Chang vd., 2022, ss. 1–3).

Meta analiz ile etki büyüklükleri hesaplandıktan sonra meta analiz modeline karar vermek gerekmektedir. Bunun için analizlerdeki ki kare testi ve I^2 sonuçlarına göre çalışmaların heterojenliği değerlendirilmektedir (Ren vd., 2014, s. 183). Heterojenlik, çalışmalar arasındaki farklılıklardan (çalışmadaki nüfus, müdahale edilen, karşılaştırılan yöntem, çıktılar veya yanlılık, çalışmanın metodolojisi gibi) kaynaklanabilmektedir (Chang vd., 2022, s. 673). Eğer, ki kare testi istatistiksel olarak anlamlı değil ($p>0,05$) ve $I^2< %50$ ise, çalışmaların heterojen olma ihtimali düşük anlamına gelmektedir. Böyle durumlarda meta analizde “Sabit Etki Modeli (Fixed effect model)” kullanılmaktadır. Ancak ki kare testi istatistiksel olarak anlamlı ise ($p<0,05$) veya $I^2>%50$ ise çalışmalar heterojen olarak değerlendirilmektedir. Böyle durumlarda “Rastgele Etki Modeli (Random effect model)” kullanılmakta ve heterojenliğin kaynağı araştırılmaktadır (Ren vd., 2014, s. 183).

Cochrane, I^2 sonuçlarına göre heterojenlik durumunu dört gruba ayırmaktadır (Higgins & Green, 2008, s. 278):

- %0 - %40: önemli olmayabilir;
- %30 - %60: orta düzeyde heterojenliği gösterebilir;
- %50 -%90: önemli düzeyde heterojenliği gösterebilir;
- %75 - %100: dikkate değer bir heterojenliği gösterir

Meta analize dahil edilen çalışmaların yayın yanlılığını (publication bias) değerlendirmek için huni grafiği (funnel plots) çizilmiştir. Huni grafiğinin X ekseninde etki büyüklüğü, Y ekseninde örneklem büyüklüğü ya da varyans verileri görülmektedir. Örnekleme küçük olan çalışmaların piramidin tabanında yer alması beklenir. Küçük örnekleme sahip çalışmalar yayın yanlılığı riskini artırmaktadır. Çizilen huni grafiğinin asimetric olması yayın yanlılığına işaret etmektedir (Borenstein vd., 2009, ss. 282–283). Meta analiz sonuçlarının güvenilirliğini değerlendirmek için de duyarlılık analizi (sensitivity analysis) yapılmıştır. Analizlere dahil edilen ve huni grafikte yayın yanlılığı riski bulunan çalışmaların sonuçlardaki potansiyel etkisini görmek için analizlerden çıkarılmış

ve geri kalan çalışmalardan elde edilen sonuç ile tüm çalışmalar dahil edilerek elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Analizlerde sürekli verinin etki büyüklüğünde standartlaştırılmış ortalama farkı (standardized mean difference SMD), dikotom verilerin etki büyüklüğünde risk oranı (RR) kullanılmıştır. Ancak meta analizde odds oranı veya risk farkı da hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada, kriterlere uygun olan ve kalitesi yüksek bulunan metodolojik olarak benzer çalışmaların meta-analizi Cochrane'nın Review Manager (RevMan 5.4.1) paket programı ile analiz edilmiştir. RevMan, "The Cochrane Collaboration" tarafından özellikle Cochrane incelemelerinde kullanılmak üzere geliştirilen bir yazılım olmasına rağmen dışarıdan kullanıcıların da erişimine açıktır.

Cochrane; meta analiz sonuçlarının yorumlanmasına yönelik sadece p değeri üzerinden "istatistiksel olarak anlamlı", "istatistiksel olarak anlamlı değil" veya "anlamsız" şeklinde yorum yapılmamasını; güven aralığı ve p değerinin birlikte verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Genellikle yapılan yorumların "etkilediğine dair yeterli kanıt yok" şeklinde olması gerekirken "etkisiz olduğuna dair kanıt var" olarak yapılmasının yanlış olduğu belirtilmektedir (Higgins & Green, 2008, s. 372). Tez çalışmasında meta analiz sonuçları sunulurken p değerleri üzerinden istatistiksel olarak anlamlı olup olmaması üzerine bir yorum yapılmamış, daha çok analizlerdeki heterojenliği oluşturan faktörler üzerine odaklanılmıştır.

Sistemik derleme ve Meta analiz çalışmalarında uygulanan yöntemler John Hopkins Üniveritesi'nden "Coursera" platformu aracılığıyla alınan "Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis" online eğitiminde belirtilen yöntemlerle paralellik göstermektedir.

3.8.1. Çalışmalarda Yer Alan Sürekli Verinin Analizi

Hesaplamalarda sürekli veri olarak, tedavi öncesi ve sonrası HDRS ile ölçülen depresyon puanları kast edilmektedir. Yapılan sistemik derleme sonucunda

rTMS ve EKT tedavilerini karşılaştıran ve HDRS verilerini veren çalışmaların hepsinde rTMS ve EKT tedavisi öncesi ve sonrası grupların depresyon puanı ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Ancak değişimdeki ortalama ve bunun standart sapması verisi verilmemektedir. RevMan, Hedge's g etki büyüklüğünü; standartlaştırılmış ortalama farkı, değişimdeki ortalama (mean change) ve bu ortalama farkın standart sapmasını kullanarak (standard deviation change) otomatik olarak hesaplamaktadır (Deeks & Higgins, 2010, s. 3). Bu nedenle rTMS ve EKT tedavi gruplarında bu eksik verilerin hesaplanması ve meta analize dahil edilmesi gerekmektedir (Tablo 13).

Tablo 13. rTMS ve EKT Tedavilerinde Yer Alan Sürekli Veriler

	Tedavi Öncesi HDRS puanı	Tedavi Sonrası HDRS puanı	Değişim
Etkisine bakılan girişim (rTMS)	ortalama, standart sapma (SD)	ortalama, standart sapma (SD)	Ortalama (mean change), SD change
Karşılaştırma yapılan girişim (EKT)	ortalama, standart sapma (SD)	ortalama, standart sapma (SD)	Ortalama (mean change), SD change

Her gruptaki değişimin ortalaması tedavi sonrası ortalamadan tedavi öncesi ortalama puanın çıkarılması ile elde edilmektedir (Borenstein vd., 2009, s. 24; Higgins & Green, 2008, s. 485). Hamilton Depresyon Sıralama Ölçeği kullanılarak rTMS ve EKT tedavilerinin etki büyüklüğünün hesaplandığı orman grafiğinde "ortalama" olarak girilen değer bu "değişimdeki ortalamadır" (mean change) (Bölüm 4.3.1).

Ortalama farkın standart sapmasının (standard deviation change) hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır (Borenstein vd., 2009, s. 24) .

$$SD \text{ değişim} = \sqrt{SD^2 \text{ önce} + SD^2 \text{ Sonra} - (2 \times r \times SD_{\text{önce}} \times SD_{\text{sonra}})}$$

Burada standart sapmadaki değişim (SD değişim), başlangıca göre ortalama değişimin standart sapması, tedaviden önceki ölçümün standart sapması (SD önce), burada etkisine bakılan girişim rTMS, karşılaştırma yapılan girişim EKT

tedavidir; tedavi sonrası yapılan ölçümün standart sapması (SD sonra); r olarak belirtilen tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki korelasyonu ifade etmektedir (Yagiz vd., 2022, s. 4). Genellikle bu korelasyon değeri çalışmalarda yayımlanmamaktadır. İncelenen ve meta analize dahil edilen yayımlarda da bu r değeri belirtilmemiştir. Çoğu çalışmada p değeri, t değeri, standart hata veya F değeri de verilmemiş, çoğunlukla sonuçlar sadece Hedge's g değeri üzerinden sunulmuştur.

Sistemik derleme yapılırken belirlenen bazı meta analiz çalışması yapılmış yayınlarda r değeri için 0,5 kullanıldığı belirtilmektedir (Kedzior vd., 2017, s. Ek materyal s1). Bunun dışında r değeri için 0,7 değerinin alınmasının daha uygun olduğunu, Rosenthal 1993'ün önerilerine de uyumlu olduğunu söyleyen yayımlar da bulunmaktadır (Berlim vd., 2017, s. 103; Kallapiran vd., 2015, s. 184; Yagiz vd., 2022, s. 4). Bu nedenle değişimin standart sapma değerinin hesaplanmasında her iki r değerinin de kullanılmasına karar verilmiştir. $r = 0,7$ ile yapılan analizler tezin bulgular bölümünde, $r = 0,5$ ile yapılan analizler Ek 6'da sunulmuştur. Bu şekilde farklı değerlerin sonucu nasıl değiştirdiği de incelenebilmiştir.

Cochrane'da Hedge's g ve Cohen's d için etki büyüklüğü; küçük (0,2), orta (0,5), veya büyük (0,8) olarak yorumlanabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte $< 0,4$ küçük, $0,4-0,7$ orta, $> 0,7$ büyük etki olarak yorumlayan farklı varyasyonların da olduğu belirtilmektedir (Higgins & Green, 2008, s. 542; Lakens, 2013, s. 3). Hedge's g'nin Cohen's d'den farkı; örneklem büyüklüğü 20 kişiden daha az olan araştırmalarda tahmin yanlılığını düzeltmesidir (Lakens, 2013, ss. 3–4).

3.8.2. Çalışmalarda Yer Alan Dikotom Verinin Analizi

Bu çalışmada dikotom veriler için risk oranı analizi yapılmıştır. Risk oranı, iki riskin oranı olarak ifade edilebilir. Örneğin deney ve kontrol grubunda yer alan kişilerin ölüm ve hayatta kalma durumlarının takip edildiği varsayıldığında deney grubunda ölme riski $a/a+b$; kontrol grubunda ölme riski $c/c+d$ olarak hesaplanır;

risk oranı $(a/a+b)/(c/c+d)$ olarak formüle edilir. Risk oranı rölatif risk olarak da ifade edilmektedir (Borenstein vd., 2009, ss. 33–39).

Tablo 14. Deney ve Kontrol Grubu 2X2 Sonuç Tablosu

	Ölen	Hayatta kalan	Toplam
Deney Grubu	a	b	a+b
Kontrol Grubu	c	d	c+d

Risk farkı ise iki grup arasındaki riskin farkını ifade etmektedir. Yukarıdaki örnekte deney grubunda ölme riski $a/a+b$, kontrol grubunda ölme riski $c/c+d$ olarak ifade edildiğinde risk farkı $(a/a+b)-(c/c+d)$ olarak formüle edilmektedir.

3.9. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ

Maliyet etkililik analizi, farklı seçenekler arasında karşılaştırma yapan ve maliyeti azaltmak ve sağlık çıktısını arttırmak için en etkili seçimi yapan bir öncelik belirleme yöntemidir. Maliyetler parasal olarak ifade edilirken etkililik olarak biyolojik ve nicel etki birimleri olan kazanılan yaşam yılı, QALY (Quality adjusted life years-kaliteye ayarlanmış yaşam yılı) veya DALY (Disability adjusted life years- Engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı) kullanılmaktadır (Çalışkan, 2009, ss. 321–322).

3.9.1. Maliyet Verileri

Maliyet verileri için evren, Sağlık Bakanlığı e-nabız sistemine veri gönderimi yapan tüm hastanelerdir. Bunun için Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü'nden Olur alınmış ve 2019 yılı için veriler talep edilmiştir (İlgili Olur yazısı Ek 5'te sunulmuştur). Pandemi döneminde psikiyatri servislerinin ve kliniklerinin kapatılması veya sınırlı hasta bakımı nedeniyle TDD vakalarının tedavisine yönelik yaklaşımın en iyi pandemi öncesi dönemde görülebileceği düşünülmüştür. Evrenden herhangi bir örneklem çekilmemiştir. 18 yaş ve üzeri, ICD-10 hastalık kodlarından F32-F33 kodları veya alt kırılımlarından herhangi

birini tanı olarak alan ve rTMS uygulaması için 702712 SUT kodu ile, EKT uygulaması için 702690 (Anestezili EKT protokolü, EKT+EEG) ve 702710 (Sadece EKT) SUT kodlarından herhangi biri ile işlem yapılan kişiler analize dahil edilmiştir. Verilerin talep edilmesi öncesinde üniversitede rTMS ve EKT tedavisi yapmış 2 psikiyatri uzmanı hekimden tedavi öncesi, tedavi sırası ve sonrasında istenilen tetkikler, görüntüleme yöntemleri, poliklinik ziyaret sayısı, talep edilen konsültasyonlar, reçete edilen ilaçlar, hastaneye yatış vb. hakkında bilgi alınmış ve ortalama bir tedavi ve takip protokolü belirlenmiştir.

Hastaneden taburcu olunduktan sonraki süreç için (kontrol ziyaret sayısı, istenilen tahlil veya görüntüleme testleri, reçete edilen ilaçlar vb.) uzman görüşü alınmış ayrıca reçete edilen ilaçlara ait veriler e-nabız sisteminden de çekilmiştir. Çalışma, geçmiş döneme ait veriler üzerinden yapıldığından retrospektif, sadece 2019 yılı baz alındığından kesitsel bir çalışmadır.

Hastanelerin hastalara yaptığı işlemlere ilişkin veri karşılaştırması yapmak üzere SGK'ya fatura edilen veriler de incelenmiştir. 2019 yılında ICD 10 tanı kodu F32-33 olan ve 702712, 702690 ve 702710 SUT kodları ile işlem yapılmış rastgele seçilmiş 50'şer hastanın verisi analiz edilmiştir. Poliklinik, anestezi, işlem sırasında kullanılan ilaç ve tıbbi malzemeler, görüntüleme, IV ilaç enjeksiyonu vb. gibi işlemlerin dökümü çıkarılmıştır.

Verilerin analizi sonrasında yapılan tedavinin maliyeti geri ödeme kurumu perspektifinde değerlendirilmiştir. Her bir hizmetin maliyeti, SGK'nın SUT 2019 fiyatlarına göre hesaplanmıştır.

3.9.2. Etkililik Verileri

Bu çalışmada etkililik için uluslararası yayınlar incelenmiş ve rTMS ile EKT tedavisi almış TDD vakalarının maliyet etkililiğini çalışan yayınlarda yer alan fayda (utility) değerleri karşılaştırılmıştır. Türkiye'de bu konu ile ilgili yapılmış herhangi bir yayına rastlanılmamıştır. Yayınlarda yer alan değerler hemen hemen

aynı olduğundan, bu çalışmada da aynı değerlerin kullanılmasına karar verilmiştir. Fayda değeri bir yıl için hesaplandığından $QALY = \text{fayda} * \text{yıl}$ formülüne göre fayda değeri QALY değerine eşit olmaktadır. Ayrıca bir yıl için hesaplama yapıldığından maliyet ve QALY değerlerinde herhangi bir indirgeme yapılmamıştır. Analizlerde kullanılan tedaviye cevap verme, tam düzelme ile ilgili olasılık değerleri ise bu çalışmanın meta-analizine dahil edilen çalışmalar baz alınarak hesaplanmıştır.

3.9.3. İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO)

Maliyet etkililik analizinde birbiri ile karşılaştırılan alternatif tedaviler ilave maliyet etkililik oranı hesaplanarak yapılmaktadır. İMEO; yeni tedavi ile mevcut tedavinin maliyet farkının etkililik farkına bölünmesi ile bulunmaktadır. Hesaplama sonucunda dört farklı durum ile karşılaşılması beklenilmektedir. Maliyet etkililik düzlemi, maliyet etkililik açısından yeni tedavinin mevcut tedaviye göre durumunu belirlemek için kullanılmaktadır. Maliyet etkililik düzleminde yer alan dört farklı durum Şekil 4'te gösterilmektedir (Doğan vd., 2019, s. 158).

Şekil 4. Maliyet Etkililik Düzlemi



Mevcut tedaviye göre yeni tedavinin maliyeti daha düşük ancak etkisi daha yüksek ise (Bölge II) yeni tedavi kabul edilmektedir. Yeni tedavinin maliyeti

mevcut tedaviye göre daha yüksek, etkililik daha düşük ise yeni tedavi ret edilmektedir (Bölge IV). I numaralı bölgede yeni tedavide maliyet ve etkililik açısından daha yüksek, III numaralı bölgede ise yeni tedavinin maliyeti ve etkililiği daha düşüktür. Her iki durumda da seçim kararının verilebilmesi için eşik değerin belirlenmesi gerekmektedir. Seçim kararının verilebilmesi için ödeme istekliliğini yansıtan bir eşik değerin belirlenmesi önemlidir ve sağlığa ayrılan kaynakların durumu ile yakından ilişkilidir (Çalışkan, 2009, s. 328).

Her ne kadar bu eşik değerin tespit edilmesi ülkeden ülkeye değişebilse de DSÖ, kişi başı gayri safi yurtiçi hasıla (GSYİH) değerinin eşik değer olarak alınabileceğini belirtmiştir. Eğer İMEO değeri GSYİH'nın 1 ile 3 katı arasında ise bu tedavinin maliyet etkili olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (Doğan vd., 2019, s. 159).

3.9.4. Duyarlılık Analizi

STD'de maliyet etkililik değerlerinde belirsizlikler olabilir. Bu belirsizliklerin etkisini ölçmek için duyarlılık analizi yapılmaktadır. Analizdeki değişkenlerin, olabilecek alternatifleri göz önüne alınarak hesaplamalar yeniden yapılmalıdır. STD'de birçok yöntem olmakla birlikte, tek yönlü duyarlılık analizi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, bir değişkenin değeri değişirken diğer değişkenler sabit kalmaktadır. Değişikliğin sonuçlara olan etkisi hesaplanmaktadır (Balçık & Şahin, 2013, ss. 127–128).

Bu çalışmada rTMS ve EKT uygulamasındaki seans sayısı uzman görüş ve e-nabız analizlerinde tespit edilen seans sayısı olarak iki farklı şekilde ele alınmış ve maliyetler tekrar hesaplanmıştır.

3.9.5. Bütçe Etki Analizi

Yeni bir sağlık müdahalesinin veya tedavi yönteminin finansal olarak etkisini araştırmak ve geri ödeme kurumu açısından değerlendirmek üzere bütçe etki

analizi yapılması önemlidir (Yiğit, Vahit; Erdem, 2014, s. 223). Bu çalışmada değerlendirilen rTMS tedavisinin, tedaviye dirençli major depresyon hastalarında geri ödeme kurumu tarafından finanse edilmesi durumunda bütçeye getireceği yük hesaplanmaya çalışılmıştır.

Bunun için 2018, 2019 ve 2021 yıllarında depresyon nedeniyle rTMS ve EKT tedavisi alan kişi sayısı e-nabız verileri üzerinden analiz edilmiştir. 2020 yılı pandemi nedeniyle psikiyatri servislerinin ve kliniklerinin kapatılması veya sınırlı hasta bakımı nedeniyle psikiyatrik hastaların tedavi sayısında düşüş olduğundan hesaplamaya dahil edilmemiştir. Bu üç yıl için ayrı ayrı hesaplanan toplam kişi sayısının sadece rTMS veya sadece EKT tedavisi alması durumunda bütçeye etkisi ne olurdu sorusuna yanıt aranmaya çalışılmıştır.

3.9.6. Karar Analizi Modeli

STD'de ekonomik değerlendirme yöntemlerinde kullanılan araçlardan en önemlisi karar analizi yöntemidir. Karar analizi olarak karar ağacı veya markov modeli sıklıkla kullanılmaktadır (Yiğit, Vahit; Erdem, 2014, ss. 223–224).

Karar ağacı modeli genellikle yakın gelecekte meydana gelecek olayları incelemek için kullanılmaktadır. Bir karar ağacı modelindeki temel özellikler şunlardır;

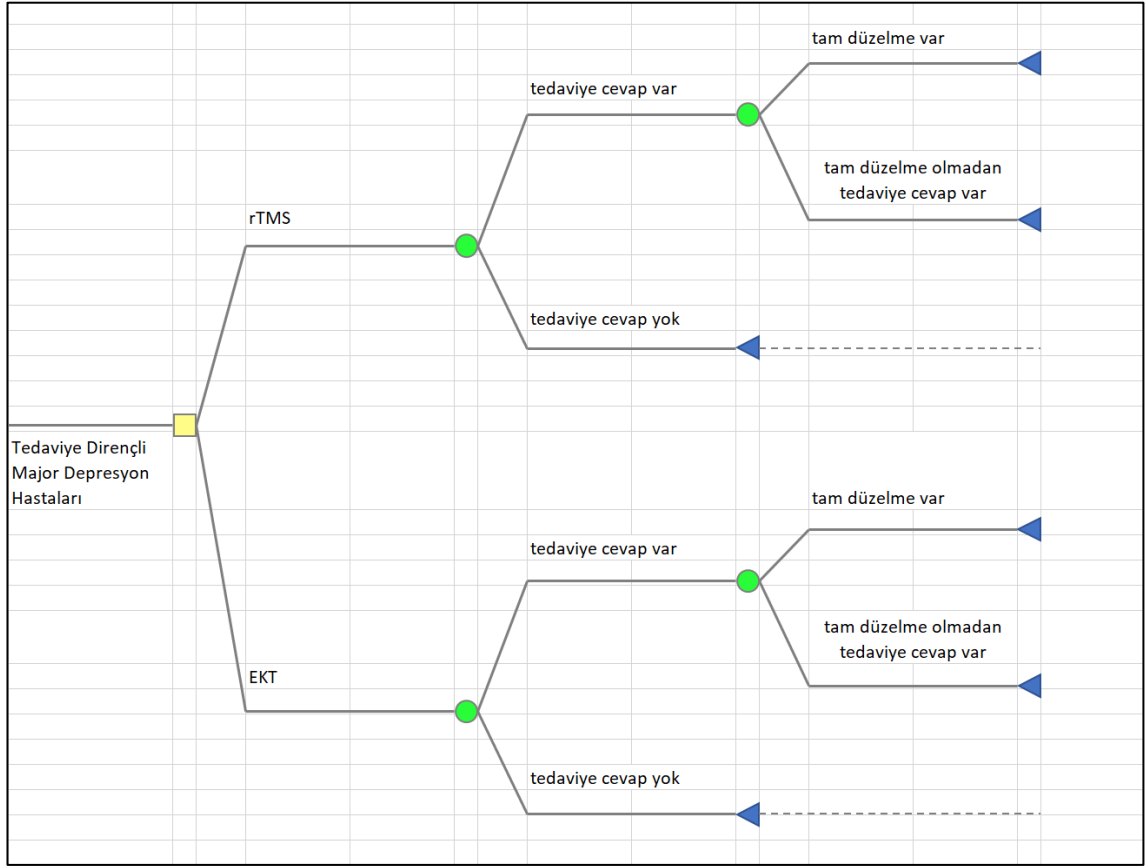
- Kare karar düğümü: Tipik olarak karar ağacının başlangıcında yer almaktadır. Alternatif seçenekler arasında seçim yapılmaktadır.
- Yuvarlak şans düğümü: Belirtilen hastalık için iki veya daha fazla alternatif olayın gerçekleşebileceğini göstermektedir. Bu alternatifler düğümden çıkan dallar olarak gösterilmekte ve bu dallar da ağacı oluşturmaktadır.
- Olasılık: Belirli bir olayın bir şans düğümünde meydana gelme olasılığını göstermektedir. Soldan sağa doğru hareket edildiğinde, ağaçtaki ilk olasılık o olayın olasılığını göstermekte, sonraki olasılıklar ise koşullu olmaktadır. Yani, daha önceki olayın meydana gelip gelmemesine göre

değişmektedir. Koşullu olasılığı tahmin etmek için o dal boyunca tüm olasılıklar birbirleri ile çarpılmaktadır. Aynı şans noktasından çıkan olasılıkların toplamı biri vermelidir (Briggs vd., 2006, ss. 23–24).

Markov yaklaşımı ise karar ağacından daha esnek bir analitik yapı sağlamaktadır. Sağlık durumları arasındaki geçiş olasılıklarını değerlendirmektedir. Model oluşturulan hastalığıdaki farklı durumların tekrar ettiği veya daha uzun süreli sağlık etkilerine sahip olduğu durumlarda kullanılmaktadır (Briggs vd., 2006, ss. 27–28).

Bu çalışmada karar ağacı modeli kullanılmıştır. Tedaviye dirençli major depresyon hastalarının iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Karar düğümü, bu tedavi seçeneklerini belirtmektedir. Hastalar rTMS veya EKT tedavisinden birine karar vermektedir. Her iki tedavi yönteminde iki şans düğümü belirlenmiştir. Kişi, seçilen tedaviden fayda görüp tedaviye cevap verebilir (response) veya vermeyebilir. Tedaviye cevap veren kişiler tedavinin devam etmesiyle tam düzelme gösterebilir (remisyon) veya göstermeyebilir (Şekil 5). Her bir dal için olasılık değerleri meta analize dahil edilen yayınlardaki veriler baz alınarak hesaplanmıştır. rTMS ve EKT tedavisinin uzun dönem etkisini inceleyen yayın sayısı çok az olduğundan karar ağacındaki süre bir yıl olarak belirlenmiştir.

Şekil 5. TDD Hastalarında Karar Ağacı Modeli



3.10. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, meta analiz ve maliyet etkililik hesaplamalarını içermektedir. Analizler, açık veri tabanlarından bilgi toplanması yolu ile yapıldığından gönüllü insanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Hacettepe Üniversitesinin “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (Ek 2).

3.11. ÇALIŞMANIN VARSAYIMLARI

- Analizlere dahil edilen çalışmaların sonuçlarının tümünün yayımlanan dokümanlarda belirtildiği varsayılmıştır.

- Çalışmalarda hastaların depresyon değerlendirme ölçeğine verilen cevapları bilinçli ve dürüst bir şekilde cevapladığı, bu cevapların Türkiye'deki major depresyon hastalarında farklı olmadığı varsayılmıştır.
- Depresyonun ölçümü ve tedaviye cevap, tam düzelme gibi verilerin ölçümünün tüm çalışmalarda benzer metodoloji ile yapıldığı varsayılmıştır.
- Hem e-nabız hem de SGK'ya iletilen verilerin doğru ve tam olarak gönderildiği varsayılmıştır.
- Uluslararası literatürde belirtilen fayda katsayılarının Türkiye için de uygun olduğu, ayrıca psikotik ve psikotik olmayan depresyonlu hastalarda fayda değerlerinde bir farklılık olmadığı varsayılmıştır.

3.12. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

STD yapılırken konu ile ilgili tüm görüşlerin alınabilmesi için sağlık sisteminde yer alan tüm paydaşların sürece dahil edilmesi önemlidir. Ancak bu çalışmada herhangi bir takım kurulmamıştır. Sistemik derleme sonrası tespit edilen yayınların kalitesi iki kişi tarafından değerlendirilmiştir. Bu kişiler hekim olup biri STD konusunda diğeri ise klinik araştırmalar konusunda eğitilmiş ve deneyim sahibidir. Farklı değerlendirme sonuçları birlikte değerlendirilerek anlaşma sağlanmıştır. Bölüm 3.6'da değerlendirme metodolojisi ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Her iki hekimin de "Çıkar Çatışması" konusunda herhangi bir yanlılığı bulunmamaktadır.

Çalışma yapılırken, rTMS'nin özellikle uzun dönem etkileri ile ilgili bir yayın bulunamamıştır. Bu nedenle karar analizi modeli kısa dönem etkiler düşünülerek oluşturulmuştur. rTMS ve EKT'nin uzun dönem etkilerinin incelendiği araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yayınlarda rTMS ve EKT'nin yan etkileri üzerine çok az bilgi verilmiş daha çok tedavinin etkisi üzerinde durulmuştur. Bu nedenle STD metodolojisinde yer alan "Güvenlik" ile ilgili herhangi bir analiz yapılamamıştır.

Major depresyon hastalarının tedavi sonrası başarısını değerlendiren psikometrik testlerin sonuçlarını değerlendirmek, farklı testlerin birbirinden farklı sonuçlar vermesi, testlerin sübjektif bir değerlendirmede bulunması sonuçlarını değerlendirirken bir sınırlılık yaratmaktadır. Daha objektif çıktıların değerlendirilmesinin, örneğin; hastaneye tekrar yatış, hastanede kalma süresi, hastalık nedeniyle işe gidilemeyen gün sayısı, ilave başka tedavilerin bulunması gibi daha ölçülebilir indikatörler, sonuçların daha farklı çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

Maliyet analizlerinde ödeme kurumu perspektifinden bakılmıştır. İnfomal ödemeler, sosyal maliyetler gibi hesaplanması güç olan maliyet kalemleri dikkate alınmamıştır. Ancak uzmanlarla yapılan görüşmelerde ve yayınlarda rTMS tedavisi alan kişilerin işlerine hemen dönebildiği, EKT tedavisi alan kişilerin ise tedavi sonrası en az bir ay rapor verildiği belirtilmektedir. Bu durumun ekonomiye bir yük getirdiği düşünülmektedir.

TDD vakalarında rTMS ve EKT tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmaların ve bu çalışmalara dahil olan kişi sayısının az olması da bir sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak meta analize mümkün olduğu kadar benzer metodolojilerle yapılmış çalışmalar dahil edilerek bu etkinin azaltılması sağlanmaya çalışılmıştır. Tedavi etkinliğini etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi için daha alt gruplarda, örneğin sadece psikotik olmayan major depresyon vakalarının bulunduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etkililik analizlerinde kullanılan fayda (utility) değerleri uluslararası literatürden alınmış olup Türkiye için özel belirlenen bir değer değildir. Özellikle Türkiye için hesaplanmış QALY değerlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

4. BÖLÜM: BULGULAR

Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi yapılırken “Sağlık Problemi ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı” ve “Teknolojinin Tanımı ve Teknik Özellikleri” ile ilgili sorular 2. Bölümde cevaplandırılmaya çalışılmıştır. Bu bölümde, meta analize dahil edilen çalışmaların özellikleri, meta analiz sonuçları ve maliyet etkililik hesaplamaları ile ilgili bulgulara yer verilmiştir.

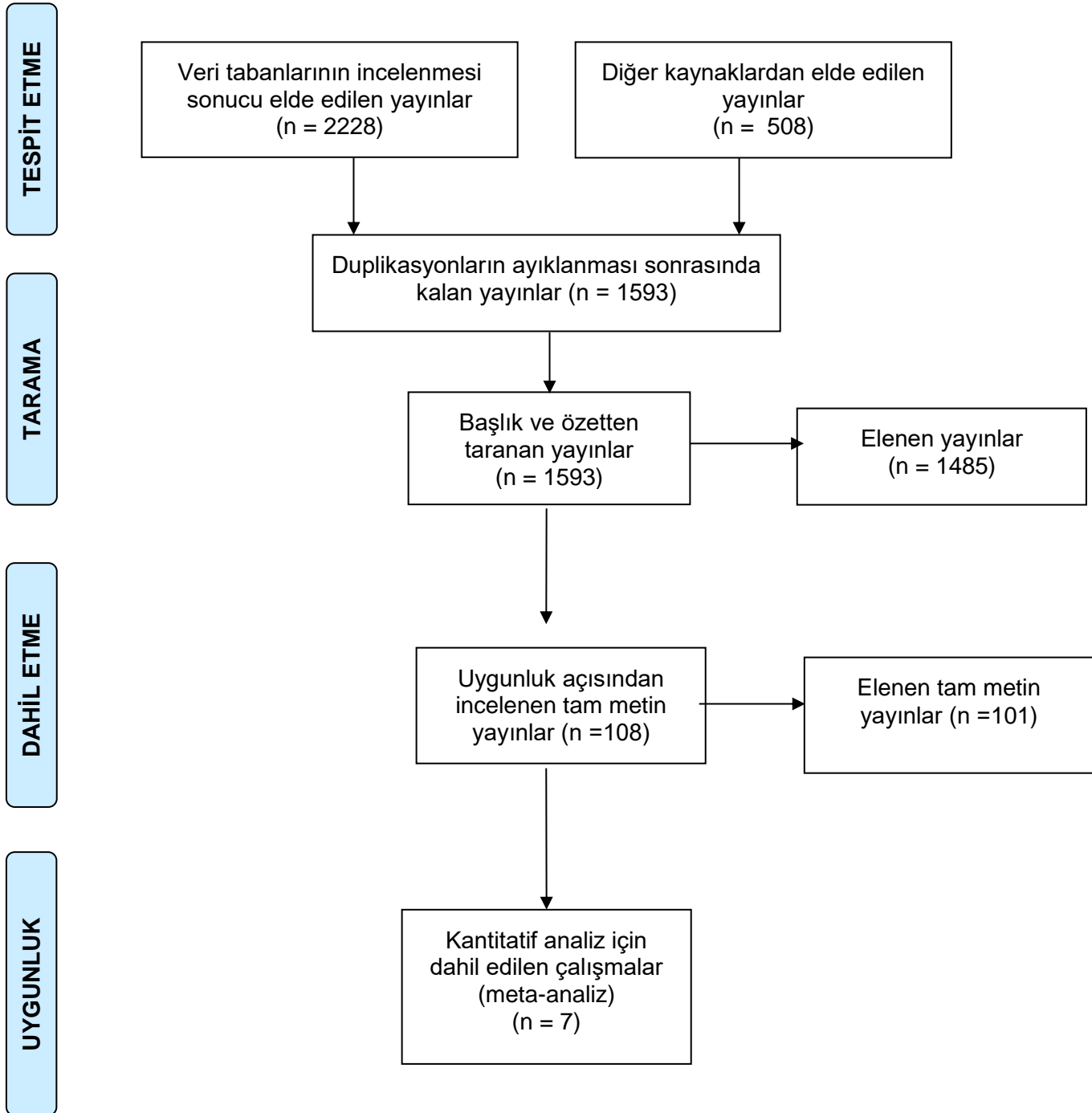
4.1. LİTERATÜR TARAMASININ SONUÇLARI VE KLİNİK ETKİLİLİK ANALİZLERİNE DAHİL EDİLEN ÇALIŞMALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmanın üçüncü bölümünde de belirtildiği üzere, sol DLDPK'ya yüksek frekanslı rTMS tedavisi ile EKT tedavisi uygulanan 18 yaş ve üzeri, F32-33 ICD-10 tanısı almış kişilerle yapılan randomize kontrollü çalışmalar dikkate alınmıştır. Daha önceki bölümlerde tarama yapılan veri tabanları ve kullanılan anahtar kelimelere yönelik bilgi verildiğinden, bu bölümde tekrar yer verilmemiştir.

Hacettepe Üniversitesi Kütüphanesinin üyesi olduğu veri tabanları incelenerek üçüncü bölümde belirtilen literatür tarama stratejisi ile toplam 2228 makaleye ulaşılmıştır. Ayrıca özellikle uzak doğu makalelerine ulaşmak için farklı kişilerden yardım istenmiştir. Hacettepe Üniversitesinin rutin erişim sağladığı veri tabanlarından olmayan PsycInfo veri tabanına kısa süreliğine ulaşılabilir olduğu duyurulmuş, bu veri tabanından da tarama yapma fırsatı doğmuştur. Bu şekilde farklı kaynaklardan toplam 508 makaleye erişim sağlanmıştır.

Duplikasyonların ayıklanması sonrasında kalan toplam 1593 tane makalenin ilk önce başlığı/özeti dikkate alınarak bir eleme yapılmıştır. TDD vakalarında rTMS ve EKT uygulaması yapılmış gruplar arasında karşılaştırma yapılan makaleler ve meta-analiz çalışmaları tam metin olarak okunmak üzere seçilmiştir. Bu şekilde toplam 108 makale ve meta-analiz çalışması değerlendirmeye alınmıştır. Makalelerin 7 tanesi kantitatif analize yani meta-analize dahil edilmiştir. Araştırmanın PRISMA akış şeması Tablo 15'te yer almaktadır.

Tablo 15. PRISMA Akış Şeması



Belirlenen yedi çalışmanın üçü İsrail, iki tanesi Çin, biri Brezilya, biri İran ve biri de Mısır'da yapılmıştır. Dört çalışma 2010'dan önce, üç çalışma ise 2010'dan sonra yayımlanmış olup en son çalışma 2020 yılına aittir. Çalışmaların dört tanesinde sponsor bilgileri belirtilmişken üç tanesinde belirtilmemiştir (Tablo 16).

Bu randomize kontrollü çalışmalarda toplam 347 hasta yer almakta olup 175 kişi rTMS ile, 172 kişi EKT ile tedavi edilmiştir. Çalışmalarda takip süresi genellikle üç dört hafta arasında değişmektedir. Sadece Latif 2020 çalışmasında süre altı yedi haftaya uzamıştır. rTMS veya EKT tedavisine cevap için kullanılan tanım üç yayında HDRS puanının %50'nin üzerinde azalması olarak belirtilmiştir. Keshtkar 2011 ve Latif 2020 yayınlarında bu tanım net olarak belirtilmese de yazarlara mail atılarak tanımların netleştirilmesi istenmiş ve HDRS puanının %50'nin üzerinde azalma durumuna tedaviye cevap olarak tanımlandığı teyit edilmiştir. Sadece bir çalışmada (Wang 2004) bu oran %30 ve üzeri olarak alınmıştır. Bu tanım farklılığının sonuçları etkileme ihtimali olabileceğinden duyarlılık analizinde bu çalışma hariç tutularak analizler tekrar yapılmıştır. İlgili bölümde ayrıntılar sunulmuştur. Analizlere dahil edilen çalışmalarda tam düzelmeye görülen (remisyon) hasta oranına yönelik veriler olsa da sadece iki çalışmada tanımlar net olarak belirtilmiştir. Tedavi süresince üç çalışmada hastaların tüm ilaçları kesilirken, üç çalışmada ise devam edilmiştir. Bir çalışmada ise rTMS tedavisi alanlarda ilaç alımı kesilirken EKT tedavisi alanlarda devam edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Çalışmanın Adı, Yılı	Yıl	Ülke	Çalışma Tipi	Sponsor	Süre	Yöntem	Kullanılan aracın modeli	TDD tanımı	Tedaviye Cevap Tanımı	Tam Düzelmeyen tanımı	Uygulama ile Birlikte İlaç Kullanımı
(Grunhaus vd., 2000)	2000	İsrail	RKÇ-Açık Çalışma	NARSAD	rTMS 4 hafta (20 gün), EKT hekim kararı ile	SDLPFK rTMS, Sağ UL EKT, BL EKT	rTMS: Magstim, 8 şeklinde koil EKT SR-1	Daha önce 2 tam doz antidepresan tedavisi alan hastalar	HDRS de \geq 50% azalma ve son yapılan GAF \geq 60	Belirtilmemiş	rTMS-Hayır EKT-Evet
(Grunhaus vd., 2003)	2003	İsrail	RKÇ- Tek kör	NARSAD	rTMS 4 hafta, EKT hekim kararı ile	SDLPFC rTMS vs 13 Sağ UL EKT, 7 (sağ UL ve Bilateral EKT)	Magstim, 8 şeklinde koil	Uygun dozda ve en az 4 hafta boyunca en az 1 grup AD tedavisi alanlar	HDRS puanında \geq 50% azalma, son değerlendirmede puanın \leq 10 olması Son GAF puanının \geq 60	Son HDRS puanı \leq 8	Hayır
(Wang vd., 2004)	2004	Çin	RKÇ-Açık çalışma	Sichuan Eğitim Bakanlığı Bilimsel Araştırma Vakfı	3 hafta	Sol DLPFK rTMS vs EKT	Danimarka Maglite-r25 DX-2A-tip çok aparatı	Tedaviye dirençli hasta oldukları belirtilmiş ancak ayrıntı verilmemiştir.	HDRS \geq %90 azalma; %60-89 önemli ölçüde iyileşti, %30-59 iyileşti, <%30 etkili değil olarak kabul edildi.	Belirtilmemiş	Hayır
(Rosa vd., 2006)	2006	Brezilya	RKÇ-Tek kör	Belirtilmemiş	4 hafta	Sol DLPFK rTMS vs Unilateral EKT	rTMS: Dantec Magpro, 8 şeklinde koil, 70 mm EKT; MECTA, SpECTrum 5000Q1	En az 4 hafta ve yeterli dozda alınmasına rağmen en az 2 antidepresana cevap alınamaması	HDRS'de \geq 50% azalma	HDRS \leq 7 (T2 son ölçümde)	Hayır
(Keshtkar vd., 2011)	2011	İran	RKÇ-Açık çalışma	Shiraz Üniversitesi	3 hafta	Sol DLPFK rTMS vs EKT Bilateral	Neuro-MS (Neurosoft), 8 şeklinde koil, EKT; 27 hasta, MECTA, 13 hasta Thymatron System IV	Daha önce 2 tam doz antidepresan tedavisi alan hastalar	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Evet
(Wan vd., 2011)	2011	Çin	RKÇ	Belirtilmemiş	4 hafta	Sol DLPFK rTMS vs EKT	rTMS: Magpro-X100, 8 şeklinde koil, 70mm EKT-Xingmaitong SPECT firması	Tanım Çin rehberlerindeki tanıma göre alınmış	HDRS'de \geq 50% azalma	Belirtilmemiş	Evet
(Latif vd., 2020)	2020	Mısır	RKÇ	Belirtilmemiş	rTMS 7 hafta, EKT 5-6 hafta	Sol DLPFK rTMS-EKT	Magstim Rapid 2 ,70-mm, 8 şeklinde koil	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Evet

Beş çalışmada yaklaşık 40 kişi bulunurken iki çalışmada ise kişi sayısı 80-90 civarındadır. Çalışmalara katılan kişilerin yaş ortalamaları incelendiğinde her çalışmada rTMS ve EKT gruplarının yaş ortalamaları benzerlik göstermektedir. Ancak beş çalışmada yaş ortalaması 30-45 arası iken iki çalışmada yaş ortalaması 60 civarındadır. Üç çalışmada daha önce EKT tedavisi gören kişi sayısı belirtilmezken, üç çalışmada 10-15 kişinin daha önce EKT tedavisi aldığı görülmüştür. Bir çalışmada ise her iki gruptaki hastaların hiçbiri daha önce EKT tedavisi görmemiştir (Tablo 17).

Şiddetli depresyon geçiren ve ayrıca halüsinasyon ve hezeyanlar gören kişiler psikotik olarak ifade edilmektedir. Değerlendirilen çalışmalarda psikotik hasta sayısı da incelenmiş olup dört çalışmada bu bilgiye rastlanılmamıştır. İki çalışmada hiç psikotik hasta bulunmazken bir çalışmada ise 19 psikotik hasta (9 tanesi rTMS grubunda, 10 tanesi EKT grubunda) olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın yarıda bırakılması, tedavinin tolere edilebilirliği konusunda önemli ipuçları vermektedir. Çalışmaya dahil edilen yayınların üçünde rTMS ve EKT gruplarından hiç kimse çalışmayı bırakmamıştır. Dört çalışmada ise rTMS grubundan toplam 10 kişi EKT grubundan toplam 23 kişinin çalışmayı yarım bıraktığı belirtilmiştir (Tablo 17).

Belirlenen çalışmaların hepsinde rTMS tedavisi SDLPFK'ye ve yüksek frekans olarak uygulanmış olup Wang 2004 çalışmasında 20 Hz, diğer tüm çalışmalarda 10 Hz verilmiştir. Uyarım şiddeti %70-120 arasındadır (Bir çalışmada %70, üç çalışmada %90, iki çalışmada %100 ve bir çalışmada %120). Tüm rTMS tedavisi alanlarda 8 şekilli koil kullanılmıştır. Bir seansta verilen vuruş sayısı 400 ile 2.000 arasında değişmektedir. Toplam seans sayısı 7-28 arasında değişmekle birlikte ortalama 20 seans civarındadır (Tablo 18).

Tablo 17. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalardaki Hastaların Özellikleri

	Kişi Sayısı (rTMS vs EKT)	Yaş ortalaması (SS) (rTMS vs EKT)	Cinsiyet E/K sayı (rTMS vs EKT)	Daha önce EKT tedavisi alan kişi sayısı (rTMS vs EKT)	Psikotik hasta sayısı (rTMS vs EKT)	Çalışmayı yarıda bırakan hasta sayısı (rTMS vs EKT)
(Grunhaus vd., 2000)	Başlangıç: 40 (20 vs 20) Bitiş: 40 (20 vs 20)	58,4 (15,7) vs 63,6 (15,0)	14E 26K 8 E/12 K vs 6 E/14 K	15 (6 vs 9)	19 (9 vs 10)	0 vs 0
(Grunhaus vd., 2003)	Başlangıç: 40 (20 vs 20) Bitiş: 40 (20 vs 20)	57,6 (13,7) vs 61,4 (16,6)	11E 29 K 6 E/14 K vs 5 E/15 K	13 (8 vs 5)	0 (0 vs 0)	0 vs 0
(Wang vd., 2004)	36 (18 vs 18)	31,0 (5,0) vs 32,0 (6,0)	15E 21K 7E/11K vs 8E/10K	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	0 vs 0
(Rosa vd., 2006)	Başlangıç: 42 (22 vs 20) Bitiş: 35 (20 vs 15)	41,8 (10,2) vs 46,0 (10,6)	Başlangıç: 22E 20K 10E/12K vs 12E/8K Bitiş: 16E/19K 8 E/12 K vs 8 E/7 K	Belirtilmemiş	0 (0 vs 0)	2 vs 5
(Keshtkar vd., 2011)	Başlangıç: 75 (35 vs 40) rTMS'den 2 kişi onam formunu vermediğinden çalışmaya alınmıyor. Bitiş: 60 (30 vs 30)	34,0 (9,9) vs 35,6 (8,1)	Başlangıç: 23E 52K 15 E/20 K vs 8 E/32 K Bitiş: 21E 52K 13 E/20 K vs 8E/32 K	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	5 vs 10
(Wan vd., 2011)	88 (45 vs 43)	36,2 (18,8) vs 35,8 (15,3)	58E 43K 30 E/15 K vs 28 E/15 K	0 (0 vs 0)	Belirtilmemiş	2 vs 5
(Latif vd., 2020)	Başlangıç: 40 (20 vs 20) Bitiş: 36 (19 vs 17)	34,8 (8,02) vs 31,65 (10,05)	19E 21K 9E/11K vs 10E/10K	10 (4 vs 6)	Belirtilmemiş	1 vs 3

E: Erkek K: Kadın

Tablo 18. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalarda rTMS Tedavisine İlişkin Bilgiler

	Frekans Hz	Uyarım Şiddeti %RMT	Günlük Uyarım Sayısı (Number of trains per day (per session))	Uyarımın Süresi (Train duration)	Uyarım Aralığı	Seans Başına Vuruş Sayısı	Seans Sayısı	Toplam Vuruş Sayısı
(Grunhaus vd., 2000)	10	90	20 (haftada 5 kez, 4 hafta)	2 sn (ilk 8 hasta)- 6sn (diğer 12 hasta)	30 sn	ilk 8 hastada400, son 12 hastada 1200	20 (Haftada 5 gün, 4 hafta)	8.000-24.000
(Grunhaus vd., 2003)	10	90	(Haftada 5 seans- 4 hafta) 20	6sn	30	1200	20 (Haftada 5 gün, 4 hafta)	24.000
(Wang vd., 2004)	20	70	Gün aşırı 5 uyarı	5 sn	2 dk	500	7 (Gün aşırı toplam 14 gün)	3500
(Rosa vd., 2006)	10	100	25	10sn	20 sn	2500	20 (Haftada 5 gün, 4 hafta)	50.000
(Keshtkar vd., 2011)	10	90	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	408	10 (haftada 5 gün, 2 hafta,)	4080
(Wan vd., 2011)	10	100	5-10 uyarı	5sn	50sn	1500	28 (haftada 7 gün, 4 hafta)	42.000
(Latif vd., 2020)	10	120	10	5sn	10 sn	2000	25 seans (haftada 5 gün, 5 hafta)	50.000

Yayınlarda EKT tedavisinin ayrıntıları rTMS tedavisi kadar belirtilmemiştir. Bazı çalışmalarda EKT iki taraflı uygulanırken (Keshtkar 2011, Latif 2020), bazılarında tek taraflı başlayıp hastanın tedaviye cevap durumuna göre iki taraflı uygulamaya geçilmiştir (Grunhaus 2000, Grunhaus 2003, Rosa 2006). Ortalama EKT seans sayısı 7 ile 10 arasında değişmekte olup haftada iki veya üç kez uygulanmıştır. EKT uygulamasında verilen elektrik şiddeti ve elektrik uyarım dalga boyu bazı çalışmalarda belirtilmesine rağmen bazı çalışmalarda bahsedilmemiştir (Tablo 19).

4.1.1. Seçilen Çalışmaların Yanlılık Risk Değerlendirmesi

Meta analize dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmesi için Cochrane'nin yanlılık risk değerlendirme yaklaşımı kullanılmıştır. Bölüm 3.6'da da belirtildiği gibi, bu yaklaşımla değerlendirilen toplam yedi başlık bulunmaktadır. Seçim yanlılığı tespiti için randomizasyon yöntemi (random sequence generation) ve gruplara ayrılma bilgisinin gizlenmesi (allocation concealment) özellikle irdelenmesi gereken hususlardır. Seçilen yedi çalışmada da kişilerin gruplara rastgele seçim ile ilgili bilimsel bir yöntemi bulunmaktadır. Ancak kişilerin hangi grupta olduğunu bilgisinin nasıl gizlendiğine yönelik bilgilendirme yedi çalışmanın beşinde belirtilmemiştir.

rTMS ve EKT tedavilerinde kullanılan cihazlar çok farklı olduğundan ve EKT tedavisinde, öncesinde anestezi uygulanması ve kas gevşetici gibi ilaçların verilmesi gerektiğinden hastalarda veya uygulamayı yapan personelde körleme yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle performans yanlılığını belirlemek için sorulan "hasta ve personelin körlülüğü" seçilen yedi çalışmada da bulunmamaktadır.

Tablo 19. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmalarda EKT Tedavisine İlişkin Bilgiler

	EKT uygulanan taraf	EKT uygulama süresi	Elektrik Şiddeti	Elektrik Uyarının Dalga boyu	Süre	Ortalama Seans Sayısı	Nöbet Süresi (SS)	Tedavi sırasında verilen ilaç
(Grunhaus vd., 2000)	%60 Tek taraf, %40 iki taraf 12 hasta sağ taraf, 8 hasta sağ taraf sonra iki taraf	Haftada 2	2,5 X eşik enerji ve kademeli olarak artırıldı 2.5 X ST	Belirtilmemiş	Her 2. veya 3. tedavide verilen şiddet artırılarak nöbet süresi 25 sn üzerine çıkarıldı	9,6 (7-14)	Klinik 42 +- 24.2 (responder) vs. in 26 +-6.1, t=-1.3 (nonresponders) EEG 66.2+-26.8 (responder) vs. 47.4 +- 13.9 in nonresponders, t= 1.9, ns)	%100 oksijen, Metoheksital 1 mg/kg (anestezi, süksinilkolin 1mg/kg (kas gevşetici), benzodiazepin kullanımı sınırlı, günde ≤3 mg lorazepam EKT uygulaması öncesi akşam
(Grunhaus vd., 2003)	%65 Unilateral, %35 Bilateral Unilateral tedaviden bilateral tedaviye geçirilen kişiler ortalama bilateral 5 ilave tedavi almışlar. (6 EKT tedavisinden sonra HDRSdeki düşme %30'dan daha az ise bilateral EKT tedavisine geçilmiş)	Belirtilmemiş	2,5 X eşik değer (nöbeti sürdürmek için %10-20arttırıldı) 2,5 x ST (Kedziar 2017 eki)	1164 millicoulombs (Amerika ekipmanlarına göre daha fazla elektrik veriyor.	25sn	10,25 ± 3,1-4-13	Klinik 32,4 sn (7,8) EEG 53,2 sn (18,4)	100% oksijen, metoheksital 1 mg/kg, süksinilkolin 0.75–1 mg/kg
(Wang vd., 2004)	Taraf belirtilmemiş, DX-2A modeli ile rutin tedavi	2 günde 1	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	7 (6-10)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
(Rosa vd., 2006)	Sağ Unilateral, eğer tedaviden sonraki 2. haftadaki değerlendirmede bir gelişme görülmezse Bilateral EKT uygulanmış	4 hafta (veya hastada klinik iyileşme olması durumunda daha az)	Unilateral 4,5 X TE Haftada 3 kez Bilateral 1,5 X TE	Nöbet eşiği (mC): 93,9 (125,2) Ortalama elektrik şarjı (mC) 422,8 (361,3)	Belirtilmemiş	10 (1,5) 12'ye kadar	Klinik 51,9 sn (18,4) EEG: 55,4 sn (29,2)	1-1.5mg/kg etomidate (anestetik), 0.5-1.25mg/kg süksinilkolin (kas gevşetici) 0,4-1,0 mg atropine %100 oksijen
(Keshkar vd., 2011)	%100 İki taraflı	Haftada 3 gün (Ct, Pzt, Çar)-3 hafta	Belirtilmemiş	27 hasta için-80 Hz, 0,8 amp.	20 sn	10	1,25 sn	Tiopental ve süksinilkolin IV
(Wan vd., 2011)	Belirtilmemiş	Hafta sonu hariç, gün aşırı)-2 hafta? Sonra 4 hafta gözlem	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	10	Belirtilmemiş	0,5 mg intravenöz atropin 2-4 mg/kg propofol 1-2 mg/kg IV süksinilkolin
(Latif vd., 2020)	100%	Haftada 2 kere	Belirtilmemiş	Dalga boyu genişliği 0,3 ms	Belirtilmemiş	4-8	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

Tespit yanlılığını değerlendirmek için testleri veya ölçümleri yapan kişinin hastanın hangi tedaviyi aldığını bilmemesi yani körleme yapılması gerekmektedir. Üç çalışmada Grunhaus 2003, Rosa 2006 ve Latif 2020'de bu körleme yapılmıştır. Grunhaus 2003, Rosa 2006 bu körleme "tek kör" çalışma olarak yayınlarda belirtilmiştir. Grunhaus 2000 ve Keshtkar 2011'de bu körleme bulunmamaktadır. Diğer çalışmalarda ise değerlendirmeyi yapan kişinin körlendiğine dair bir bilgiye yer verilmemiştir (Şekil 6).

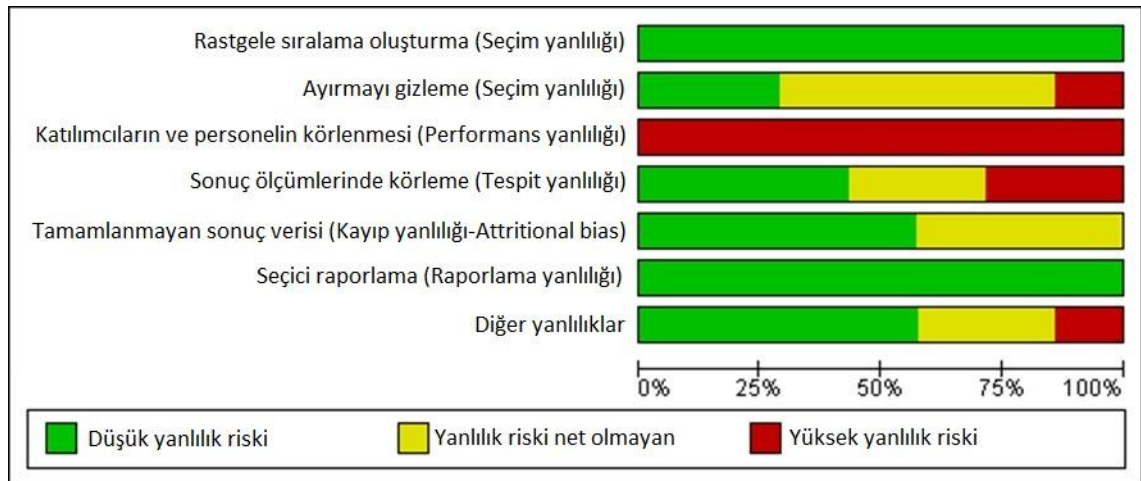
Tamamlanmayan sonuç verisi olarak belirtilen ve kayıp yanlılığını gösteren bu değerlendirmede çalışmayı yarım bırakan kişilerin analizlere dahil edilip edilmediği, sonuçların nasıl etkilendiğine yönelik bilgiler verilmelidir. Çalışmadan herhangi bir nedenle çıkan, tedaviyi yarım bırakan kişiler de tedaviye cevap ve tam düzelme hızı hesaplamalarına dahil edilmelidir. Çünkü tedaviyi yarıda bırakan kişilerin varlığı, tedavinin aslında başarısını da etkileyen bir durum olarak düşünülmelidir. Grunhaus 2000 ve 2003 çalışmalarında çalışmayı yarım bırakan olmamıştır. Rosa 2006 ve Keshtkar 2011 çalışmalarında ayrılan kişilerin de analizlere dahil edildiği belirtilmektedir. Diğer üç çalışmada tedaviyi yarım bırakan kişiler olmasına rağmen analizlerde nasıl bir yöntem izlendiği belirtilmemiştir (Şekil 6).

Raporlama yanlılığını belirlemek için elde edilen tüm sonuçların raporlarda belirtilip belirtilmediğine bakılması gerekmektedir. Bunun için çalışmanın planlandığı dönemde hazırlanan protokolde beyan edilen tüm süreçlerin yayımlanan çalışmada belirtilmesi de buna dahildir. Bunun için önerilen yöntem, bu çalışmaların planlanma aşamasında belirli platformlarda (örneğin www.clinicaltrials.gov vb.) metodolojilerini açıkça belirttikleri duyuruların yapılıp yapılmadığının araştırılmasıdır. Seçilen yedi çalışmada metodolojide belirtilen ile açıklanan sonuçlar arasında herhangi bir eksiklik veya uyumsuzluk tespit edilmemiştir. Diğer yanlılıklar, yukarıda belirtilen yanlılıklar dışındaki diğer hususları içermektedir. Çalışmanın sponsoru, yazarlarda çıkar çatışmasının bulunması gibi durumlar burada belirtilebilir. Yanlılık risk tablosu ve değerlendirilen çalışmaların risk grupları Şekil 6'da verilmiştir.

Şekil 6. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmaların Cochrane Yanlılık Risk Tablosu

	Rastgele sıralama oluşturma (Seçim yanlılığı)	Ayrılmayı gizleme (Seçim yanlılığı)	Katılımcıların ve personelin körülenmesi (Performans yanlılığı)	Sonuç ölçümlerinde körleme (Tespit yanlılığı)	Tamamlanmayan sonuç verisi (Kayıp yanlılığı-Attritional bias)	Seçici raporlama (Raporlama yanlılığı)	Diğer yanlılıklar
Grunhaus 2000	+	?	-	-	+	+	-
Grunhaus 2003	+	?	-	+	+	+	?
Keshtkar 2011	+	?	-	-	+	+	+
Latif 2020	+	+	-	+	?	+	+
Rosa 2006	+	?	-	+	+	+	+
Wan 2011	+	-	-	?	?	+	?
Wang 2004	+	?	-	?	?	+	+

● Düşük yanlılık riski, ● Yüksek yanlılık riski, ● Yanlılık riski net olmayan



4.2. KLİNİK ETKİLİLİK

STD'de incelenmesi gereken konulardan biri de inceleme yapılan sağlık teknolojisinin (bu çalışmada rTMS) altın standart olan tedaviye göre (EKT) klinik olarak ne kadar etkili olduğunun belirlenmesidir. Tedavi öncesi ile sonrası HDRS sonuçlarındaki değişim, tedaviye cevap hızı (response), tam düzelme (remisyon) hızı ve çalışmayı yarım bırakan kişi sayısının meta analiz ile karşılaştırması yapılmıştır.

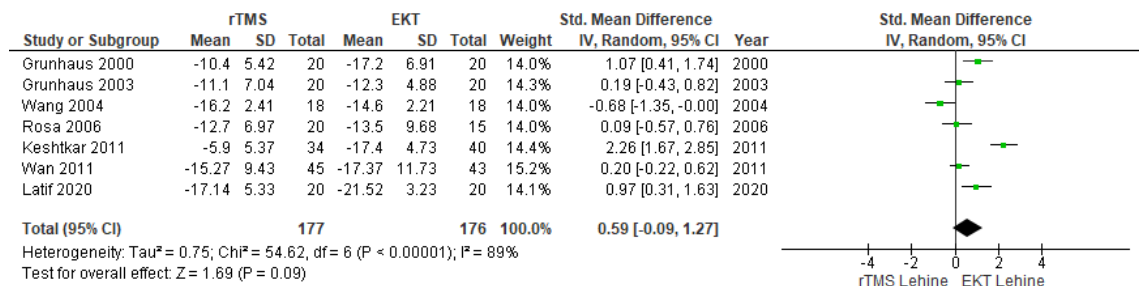
Cochrane; meta analiz sonuçlarının yorumlanmasına yönelik olarak sadece p değeri üzerinden "istatistiksel olarak anlamlı, anlamlı değil" şeklindeki yorumların yapılmamasını; güven aralığı ve p değerinin birlikte verilmesi gerektiğini belirtmektedir (Higgins & Green, 2008, s. 372). Bu nedenle ilgili bölümlerde p değeri ve istatistiksel anlamlılıktan ziyade heterojenliğin seviyesi, nedenleri üzerinden analizler ve yorumlar yapılmıştır.

4.2.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası HDRS Test Sonuçlarının Arasındaki Fark

rTMS veya EKT tedavisi öncesi HDRS puanının tedavi sonrası nasıl değiştiğine yönelik verileri içeren yedi randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. rTMS tedavisi alan toplam 177 kişi, EKT tedavisi alan ise toplam 176 kişidir. Analizler için RevMan programı kullanılmıştır. RevMan; Hedge's g etki büyüklüğünü (standardized mean difference) otomatik olarak hesaplamaktadır. Ancak bunun için ortalama farkı (mean difference) ve bu ortalama farkın standart sapması (standard deviation of mean difference) her bir çalışma için bilinmesi gerekmektedir. Metodoloji bölümünde de belirtildiği üzere (Bölüm 3.7.1) ortalama farkın standart sapmasının hesaplanması için ihtiyaç duyulan r katsayı faktörü 0,7 olarak alınmıştır.

Standartlaştırılmış ortalama farkı 0,59 (%95CI -0,09-1,27 p=0,09) olarak hesaplanmış olup EKT tedavisi lehinedir (Şekil 7). Bu etki büyüklüğü orta düzey olarak değerlendirilmektedir. Ancak çalışmalar arasındaki heterojenlik derecesi yüksektir ($I^2 = %89$, $p < 0,00001$).

Şekil 7. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



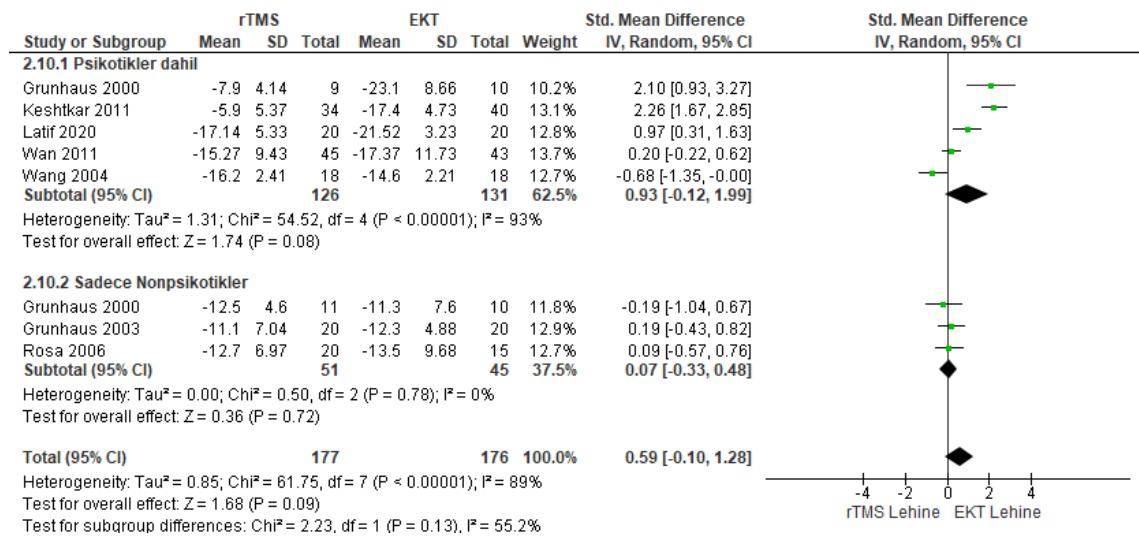
r katsayı faktörünün 0,5 olarak alındığı meta analiz sonuçları Ek 6'da sunulmuştur. Bu analizde de standartlaştırılmış ortalama farkı 0,49 (%95CI -0,07 ile 1,05 p=0,09) olarak bulunmuş olup yine EKT tedavisi lehinedir ($I^2 = %84$, $p < 0,00001$).

Heterojenliğin yüksek olmasından dolayı alt grup analizi yapılarak bu durumun nedeni belirlenmeye çalışılmıştır. Cochrane'e göre I^2 %50-90 arasında olması heterojenliğin önemli bir seviyede olduğunu göstermektedir. Bu analizde I^2 %89 bulunmuş olup heterojenlik seviyesi yüksektir. Bu durumda "Random effect model" kullanılarak meta analiz yapılmıştır.

Belirlenen yedi araştırmadan sadece Grunhaus 2000, araştırma sonuçlarını yayımlarken hastaları "psikotik olan" ve "psikotik olmayan" şeklinde ayırarak da vermektedir. Grunhaus 2003 ve Rosa 2006 çalışmaları sadece psikotik olmayan hastalarla yapılmıştır. Heterojenliğin nedenlerine yönelik değerlendirme yapmak için alt grup analizi yapılmış ve çalışmalar "psikotik hastalar dahil" ve "psikotik hasta içermeyen" olarak ayrıştırılmıştır. Psikotik hastaların da dahil edildiği araştırmalarda standartlaştırılmış ortalama fark 0,93 (%95CI -0,12-1,99 p=0,08)

olarak bulunmuştur ve EKT lehinedir. Bu etki büyüklüğü yüksek olarak değerlendirilebilir. Ancak heterojenliği yüksektir. ($I^2=93$, $p<0,00001$). Psikotik olmayan hastalarla yapılan araştırmalarda standartlaştırılmış ortalama farkı 0,07 (%95CI -0,33-0,48, $p=0,72$) olarak bulunmuş olup yine EKT lehinedir. Ancak bu etki çok düşük seviyededir. Ayrıca heterojenlik bulunmamaktadır ($I^2=0$, $p=0,78$) (Şekil 8).

Şekil 8. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Psikotik ve Psikotik Olmayan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları

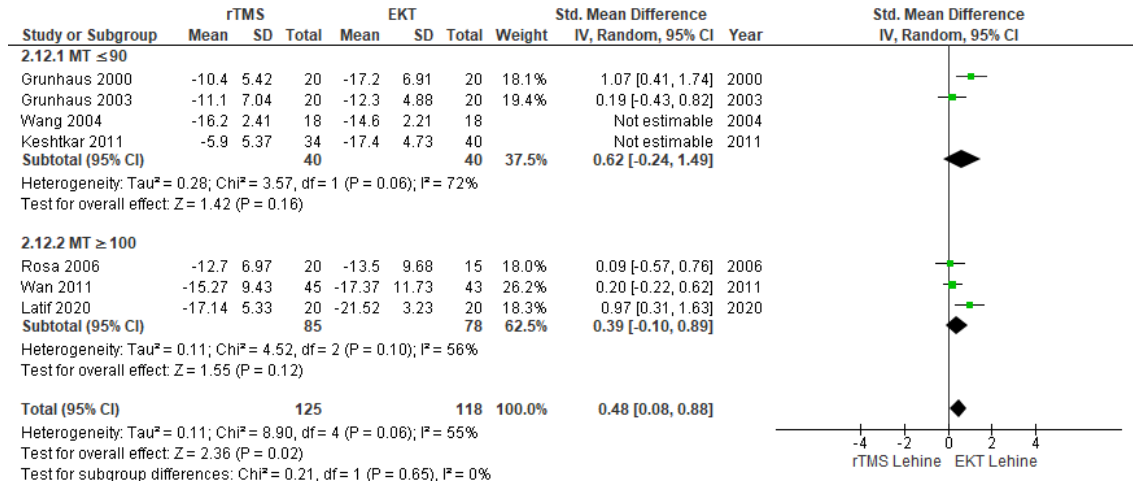


r katsayı faktörünün 0,5 olarak alındığı alt grup meta analiz sonuçları Ek 6'da sunulmuş olup psikotik hastaların dahil edildiği standartlaştırılmış ortalama farkı 0,78 (%95CI -0,08-1,64 $p=0,07$) olarak hesaplanmış olup EKT tedavisi lehinedir ($I^2 =90$, $p<0,00001$). Psikotik olmayan hastalarla yapılan araştırmalarda standartlaştırılmış ortalama farkı 0,06 (%95CI -0,34-0,47, $p=0,75$) olarak bulunmuş olup yine EKT lehinedir ($I^2=0$, $p=0,75$). Sonuç olarak, r katsayı faktörünün 0,5 ile 0,7 olarak alınması ile hesaplanan etki büyüklüklerinde bir fark olmadığı görülmüştür.

Kişilerin motor eşiğindeki farklılığının standartlaştırılmış ortalama fark sonuçlarının heterojenliğe bir etkisi olup olmadığını görmek için $MT \leq 90$ ve $MT \geq 100$ olarak çalışmalar iki grup altında değerlendirilmiştir. Meta analiz

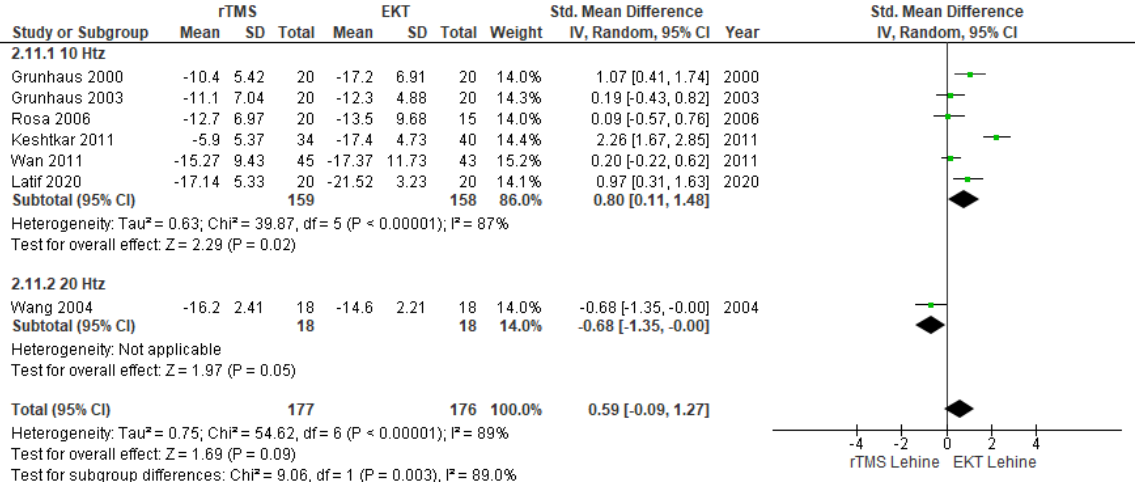
sonuçları Şekil 9'da yer almakta olup her iki grup için de sonuçlar EKT lehine çıkmıştır ve her iki grup için de heterojenlik yine de yüksek seviyededir.

Şekil 9. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin MT≤90 ve MT ≥100 Olarak Uygulanan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



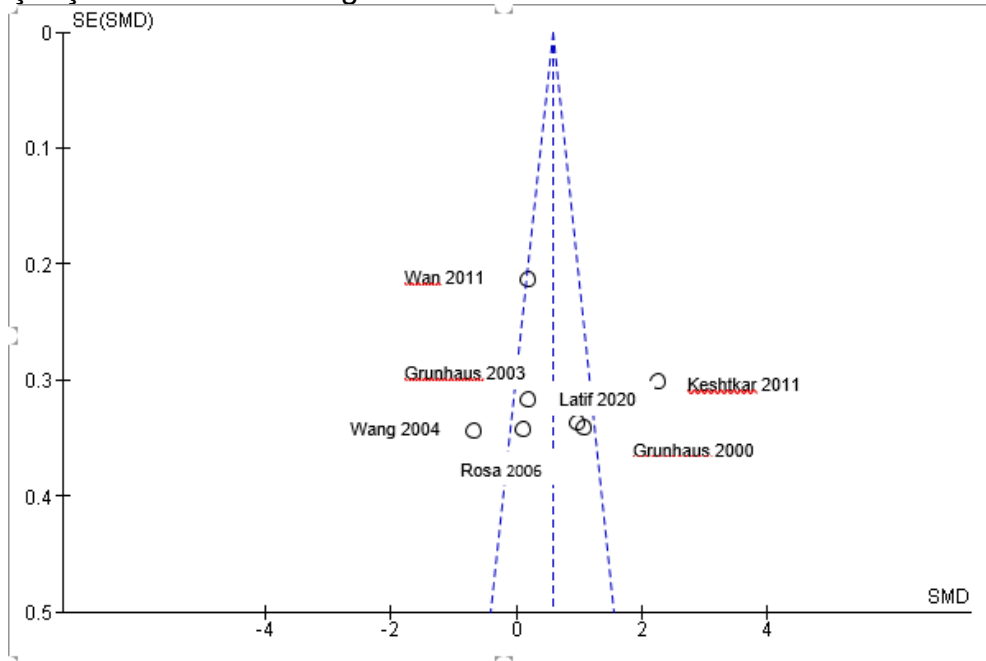
Yine cihazlarda kullanılan frekansın standartlaştırılmış ortalama farkı sonuçlarının heterojenliğe bir etkisinin olup olmadığı incelendiğinde 20Hz büyüklüğünde tedavi uygulayan sadece bir çalışma olması (Wang 2004) nedeniyle heterojenlik üzerine bir etkinin olmayacağı görülmüştür. Ancak 20 Hz tedavi uygulanan çalışmada standartlaştırılmış ortalama farkı rTMS lehine çıktığından bu büyüklükte tedavi uygulaması yapılan çalışma sayısının artırılmasının daha sonra yapılacak analizlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 10).

Şekil 10. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin 10 Hz ve 20 Hz Olarak Uygulanan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



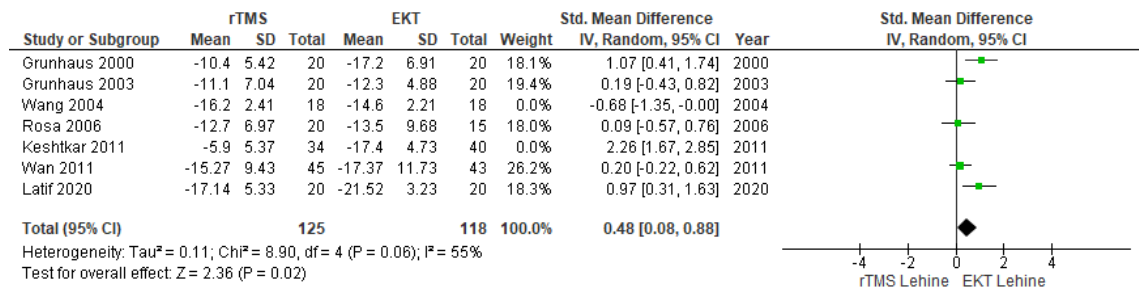
Analizlerde tespit edilen etki büyüklüğünün yayın yanlılığından etkilenip etkilenmediğini göstermek için hazırlanan huni grafik Şekil 11’de sunulmuştur. Huni grafikte, meta analize dahil edilen çalışmalardan Wang 2004, Keshtkar 2011 huni grafiğin dışında kaldığı görülmüştür.

Şekil 11. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Kullanılan Çalışmaların Huni Grafiği



Bu iki çalışmanın yayın yanlılığı riski olabileceği düşünüldüğünden bu çalışmalar çıkarılarak meta analiz tekrar yapılmıştır. (Şekil 12). Bu şekilde duyarlılık analizi yapılmış olup hesaplanan yeni standartlaştırılmış ortalama farkı 0,48 (%95 CI 0,08-0,88, $p=0,02$), yine EKT lehinedir. Bu etki orta seviye olarak değerlendirilmiştir. Heterojenlik ise orta seviyededir ($I^2=55$, $p=0,06$). Yani sonuç değişmemiş, yine EKT lehine olmuştur. Heterojenlik ise yüksek seviyeden orta seviyeye düşmüştür.

Şekil 12. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (Wang 2004 ve Keshtkar 2011 çalışmaları hariç)*

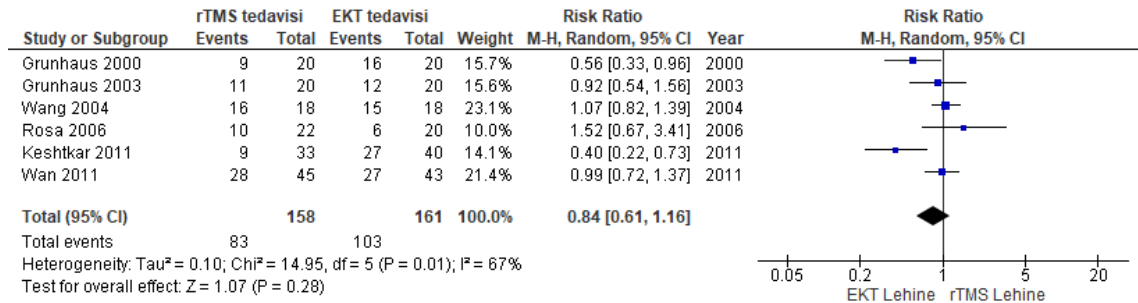


* Çıkarılan çalışmaların isimleri listede görülmesine rağmen orman grafik içerisinde yer almamaktadır

4.2.2. Tedaviye Cevap (Response) Hızı

Tedaviye cevap hızı, daha önceki bölümlerde de belirtildiği gibi uygulanan tedaviye cevap verildiğini, hastanın düzelleme göstereceğini gösteren bir ön değişkendir. Tedaviye dirençli major depresyon vakalarında rTMS ve EKT tedavisinin verilen tedaviye cevap açısından değerlendirildiğinde, meta analiz için seçilen yedi araştırmadan altısında tedaviye cevap hızı ile ilgili veri bulunmaktadır. Bu 6 araştırmada yer alan toplam 319 kişi ile yapılan analizde (158 rTMS tedavisi, 161 EKT tedavisi alan) tedavi sonunda tedaviye cevap hızı için hesaplanan risk oranı 0,84 (%95CI 0,61-1,16 $p=0,28$) olup EKT tedavisi lehinedir (Şekil 13).

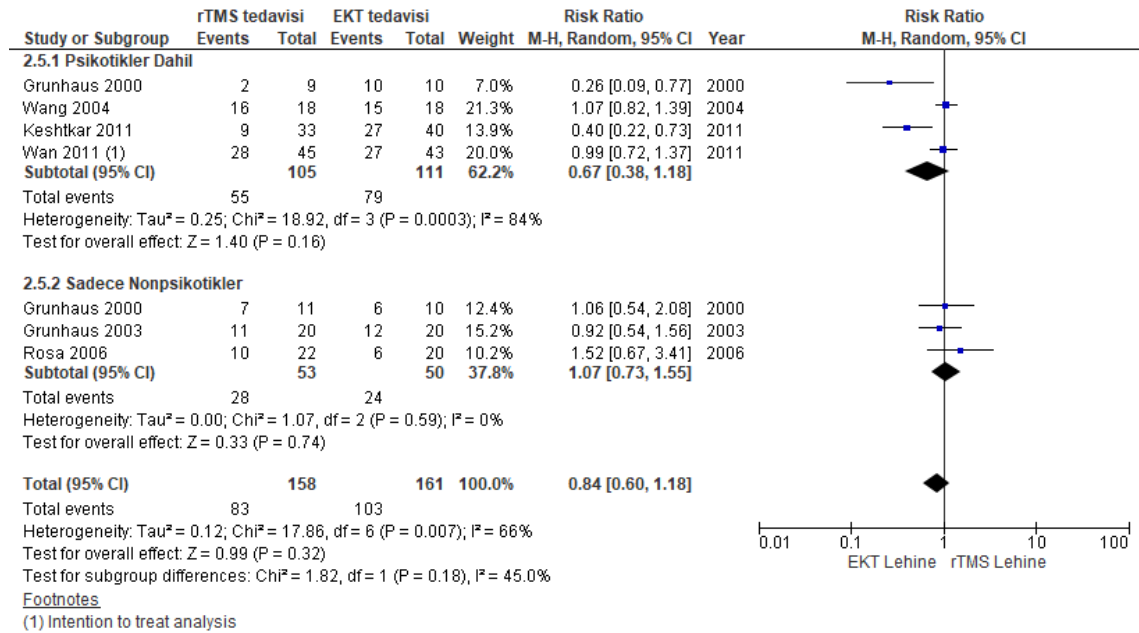
Şekil 13. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



Bu analizde I² %67, p=0,01 bulunmuş olup heterojenlik orta ile yüksek seviye arasında olarak yorumlanabilir. Bu durumda “Random effect model” kullanılarak meta analiz yapılmıştır.

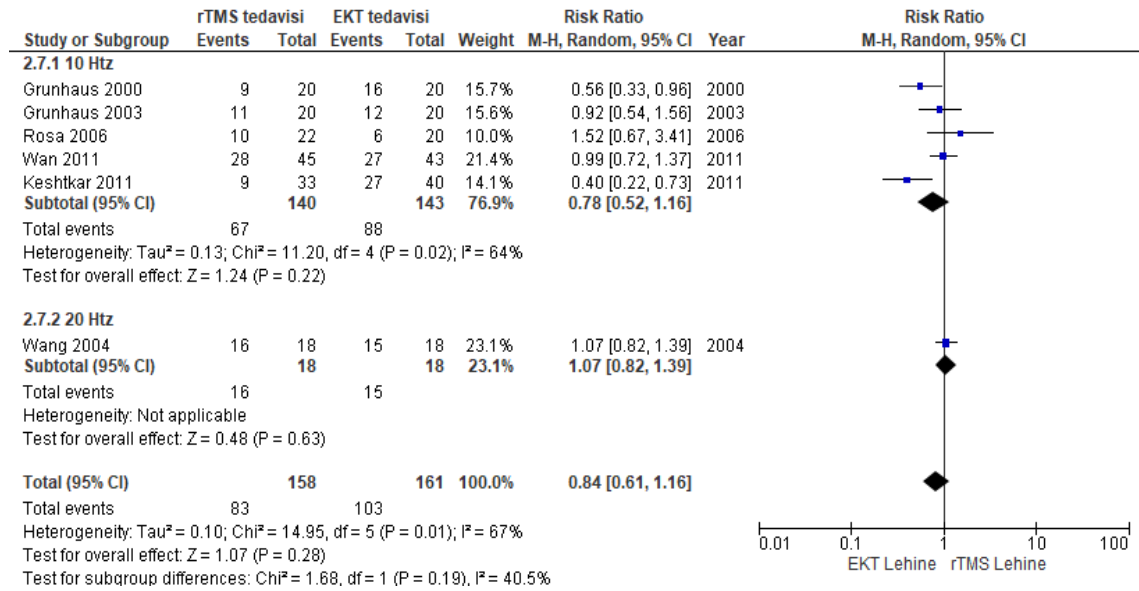
Heterojenlik yüksek olduğu için tedaviye cevap hızını alt grup analizleri ile tekrarlayıp etki eden faktörler araştırılmaya çalışılmıştır. Belirlenen altı araştırmadan sadece Grunhaus 2000 araştırma sonuçlarını, hastaları psikotik olan ve psikotik olmayan şeklinde ayırarak da vermektedir. Grunhaus 2003 ve Rosa 2006 çalışmaları sadece psikotik olmayan hastaları içermektedir. Bu nedenle alt grup analizi olarak “psikotik olmayan hastalar” ayrı analiz edildiğinde heterojenlik ortadan kalkmıştır (I² %0, p=0,59). Sadece psikotik olmayan hastalardan oluşan çalışmalarda rTMS tedavisi alan 53 kişiden 28’i, EKT tedavisi alan 50 kişiden 24’ü tedaviye cevap vermiştir. Psikotik olmayan hastalarda tedaviye cevap için risk oranı RR 1,07 (%95 CI 0,73-1,55, p= 0,74) olarak bulunmuş olup rTMS lehinedir. Ancak bu etki çok düşük olduğundan psikotik olmayan hastalarda rTMS ve EKT’nin tedaviye cevap açısından etkisinin hemen hemen eşit olduğu şeklinde yorumlanabilir. Psikotik hastaların da dahil edildiği çalışmalarda rTMS tedavisi alan 105, EKT tedavisi alan 111 kişi bulunmaktadır. Tedaviye cevap için risk oranı RR 0,67 (%95 CI 0,38-1,18, p=0,16) olarak bulunmuş olup etki orta seviyede ve EKT lehinedir. Ancak heterojenlik yüksektir (I²=%84, p=0,0003) (Şekil 14).

Şekil 14. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Psikotik Hastalar ve Psikotik Olmayan Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



Tedaviye cevap hızının rTMS cihazında kullanılan frekanstan etkilenip etkilenmediğini tespit etmek için alt grup analizi yapılmıştır (Şekil 15). 10 Hz ve 20 Hz olarak belirlenen alt grup analizinde 20 Hz kullanan sadece bir çalışma olması nedeniyle heterojenliğin azaltılmasına herhangi bir etkisi olmamıştır. 10 Hz olarak uyarı veren beş çalışmada; rTMS'de 140 kişiden 67'si, EKT'de ise 143 kişiden 88'inin tedaviye cevap verdiği görülmüştür. 10 Hz ile tedavi edilen çalışmalarda tedaviye cevap için hesaplanan risk oranı 0,78 (%95CI 0,52-1,16 p=0,22) olup EKT tedavisi lehinedir. Bu etki büyüklüğü orta seviye olarak değerlendirilebilir. Görüldüğü üzere 20 Hz ile uygulama yapılan rTMS çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. 10 Hz ile uygulanan çalışmalarda tedaviye cevap hızı için risk oranı EKT lehine iken 20 Hz uygulaması yapılan çalışmada rTMS lehine yönelme eğilimindedir. Ancak bu yorumu yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

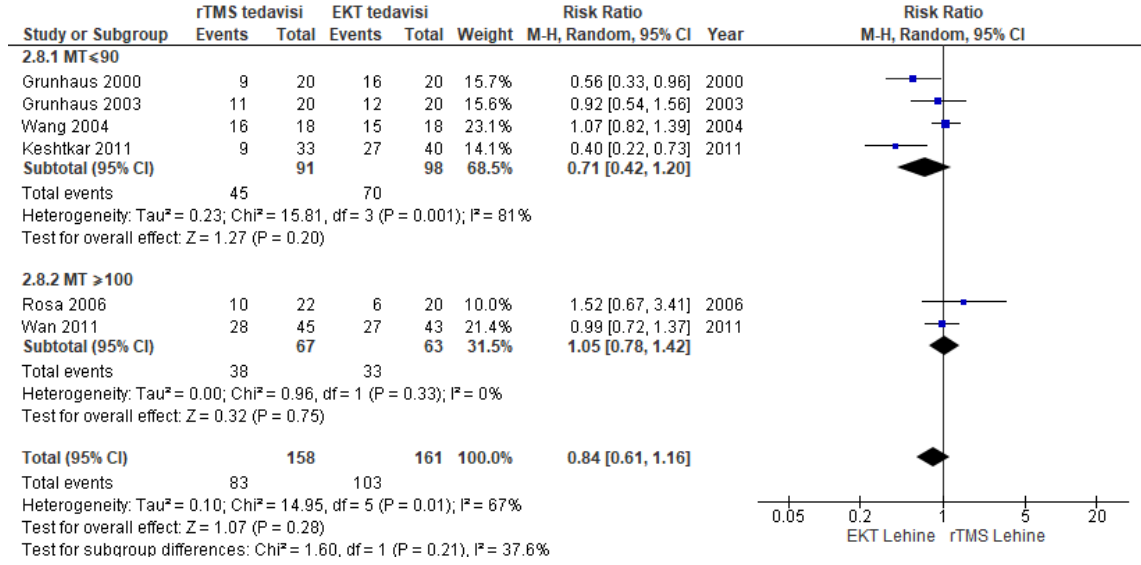
Şekil 15. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Kullanılan Hertz Büyüklüğüne Göre Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



Tedaviye cevap hızında heterojenliği etkileyen faktörleri irdelemek için rTMS tedavisinde kullanılan motor eşik (motor threshold-MT) seviyesine göre de alt grup analizi yapılmıştır (Şekil 16). MT ≤90 ve MT ≥100 olarak çalışmalar iki gruba ayrılmıştır. MT≤90 olan dört çalışmada; toplam 189 kişi tedavi almıştır. rTMS tedavisi alan 91 kişiden 45'i, EKT tedavisi alan 98 kişiden 70'i tedaviye cevap vermiştir. Tedaviye cevap için hesaplanan risk oranı motor eşığı 90'nın altında olan çalışmalarda RR 0,71 (%95CI 0,42-1,20 p=0,20) olup EKT tedavisi lehinedir. Ancak heterojenlik %81 yani yüksek seviyededir.

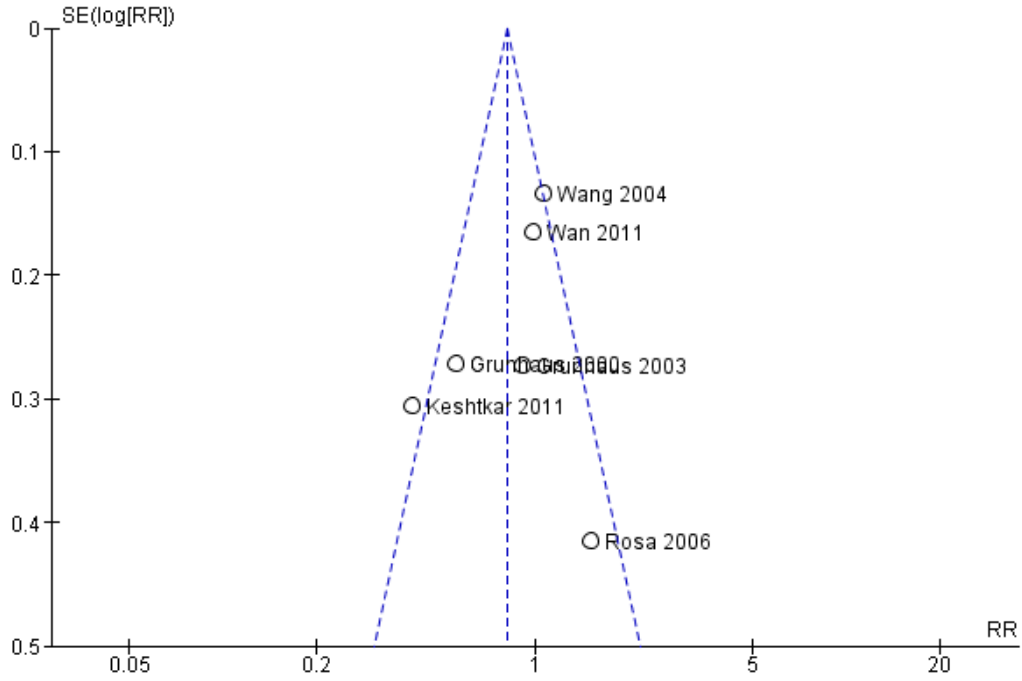
MT≥100 olan iki çalışma bulunmaktadır. rTMS tedavisi gören 67 kişiden 38'i, EKT tedavisi gören 63 kişiden 33'ü tedaviye cevap vermiştir. Risk oranı (RR) 1,05 (%95 CI 0,78-1,42 p= 0,75) olup rTMS lehinedir ancak etki büyüklüğü çok düşüktür (Şekil 16). Heterojenlik %0 olmakla birlikte sadece iki çalışma olduğundan dolayı sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Motor eşığı 100'ün üzerinde uygulayan daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Motor eşik arttığında rTMS'nin tedaviye cevap hızının arttığı düşünülebilir.

Şekil 16. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Motor Eşik Seviyesine Göre Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları

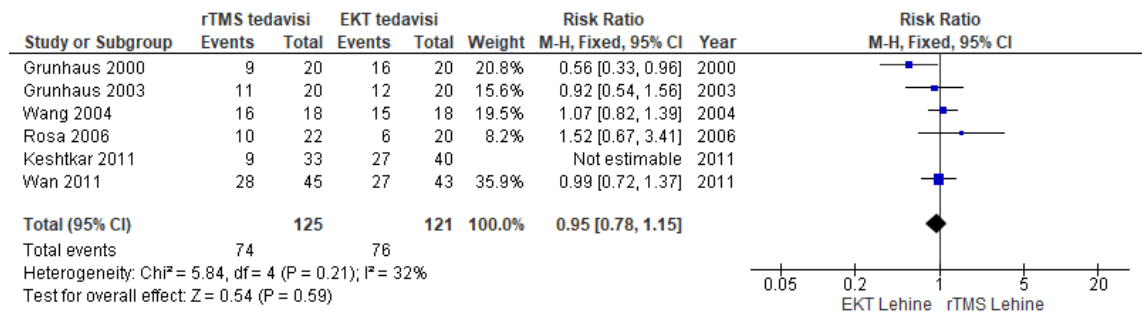


Tedaviye cevap verisi içeren ve analize dahil edilen çalışmaların huni grafiği Şekil 17'de verilmektedir. Duyarlılık analizi için huni grafiğin dışında kalan Keshtkar 2011 çalışması analizin dışında bırakıldığında Risk Oranı RR 0,95 (%95 CI 0,78-1,15 p=0,59) olarak bulunmuştur ve yine EKT lehinedir. Ancak bu etki ve heterojenlik düşük seviyededir (I²=%32, p=0,21) (Şekil 18).

Şekil 17. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Kullanılan Çalışmaların Huni Grafiği



Şekil 18. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviye Cevap Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (Keshtkar 2011 hariç)*



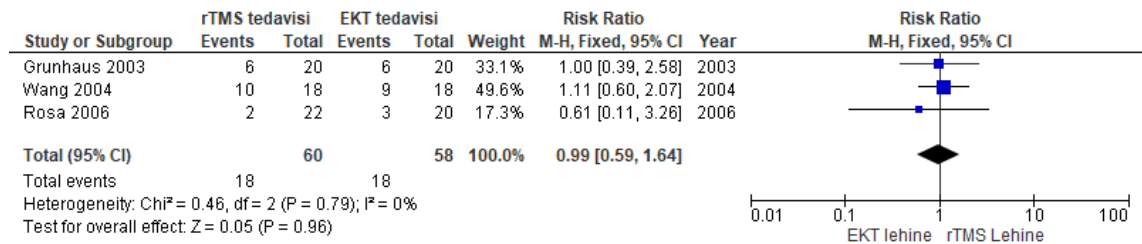
* Çıkarılan çalışmaların isimleri listede görülmesine rağmen orman grafik içerisinde yer almamaktadır

4.2.3. Tam Düzeltme (Remisyon) Hızı

Tam düzeltme, depresif dönemin tamamen çözülmesi olarak tanımlanmaktadır. Literatürde remisyon olarak da geçmektedir. HDRS ile yapılan ölçümlerde belirlenen sınır puanının altında kalan hastalar tam düzelmiş olarak kabul edilmektedir. Tedaviye dirençli major depresyon vakalarında rTMS ve EKT tedavisinin tam düzeltme hızındaki etkisi incelendiğinde bu veriye ve belirlenen kriterleri içeren üç çalışma tespit edilmiştir. Bu üç çalışmada 60 kişi rTMS tedavisi, 58 kişi EKT tedavisi olmak üzere toplam 118 kişi tedavi almıştır.

rTMS tedavisi alanların 18'i (%30), EKT tedavisi alanların 18'i (%31) tam düzeltme göstermiştir. $I^2=0$ olduğundan herhangi bir heterojenlik bulunmadığı, bu nedenle de "Sabit Etki Modeli" (fixed effect model) kullanılmıştır. Tam düzeltme hızının risk oranı 0,99 (%95 CI 0,59-1,64 $p=0,96$) olup EKT lehinedir ancak bu etki büyüklüğü çok küçüktür. rTMS ile EKT'nin tam düzeltme etkilerinin hemen hemen eşit olduğu görülmektedir (Şekil 19).

Şekil 19. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tam Düzeltme Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları

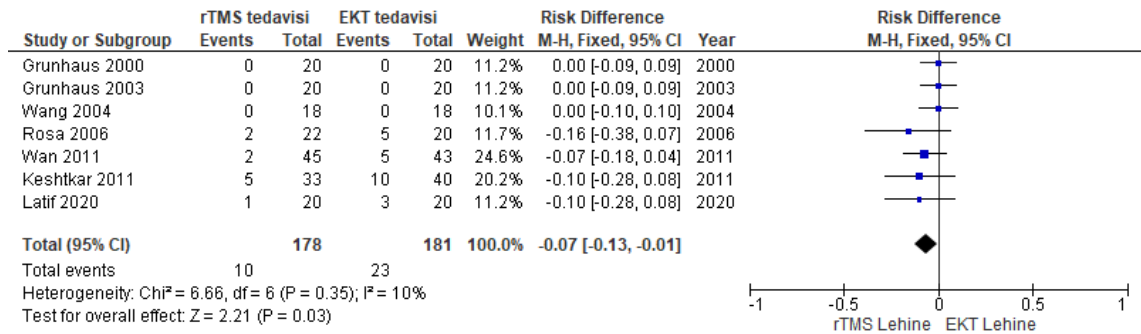


4.2.4. Tedaviyi Yarıda Bırakma

Tedaviye dirençli major depresyon vakalarında tedaviyi yarıda bırakma riski değerlendirilmiş, toplam yedi çalışmada 359 kişi ile yapılan çalışmada rTMS tedavisi alan 178 kişiden 10'u (%5,62), EKT tedavisi alan 181 kişiden 23'ü (%12,71) tedaviyi yarıda bırakmıştır. Risk farkı RD -0,07 (%95CI -0,13 ile -0,01

p=0,03) olup rTMS lehinedir. Heterojenlik $I^2=10\%$ yani düşük seviyededir. Bu nedenle meta-analizde sabit etki modeli (fixed effect model) kullanılmıştır. EKT tedavisi alan kişilerin rTMS tedavisi alan kişilere göre tedaviyi yarıda bırakma riski daha fazladır (Şekil 20).

Şekil 20. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların Tedaviyi Yarıda Bırakma Hızı Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları



4.2.5. Tedavilerin Yan Etkileri

Teknolojilerin güvenliğine ilişkin özellikle kognitif bozukluklar, nöbet geçirme ve ölüm hızı verileri en önemli hususlar olarak değerlendirilmektedir. Ancak tedaviye dirençli major depresyon hastalarına uygulanan rTMS ve EKT tedavilerinin yer aldığı yayınlarda bu hususları içeren herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Bu nedenle güvenlik ile ilgili bir analiz yapılamamıştır.

Hem rTMS hem de EKT tedavilerine ait görülebilecek yan etkiler ikinci bölümde anlatılmıştır. Bu bölümde meta-analize dahil edilen çalışmalar içerisinde rapor edilen yan etkiler değerlendirilmiştir. Meta analize dahil edilen yedi çalışmada da önemli bir yan etki rapor edilmemiştir. rTMS tedavisinde en fazla belirtilen yan etki baş ağrısı olarak görülmüştür (Grunhaus 2000, Grunhaus 2003, Wang 2004 ve Keshtkar 2011). Uykusuzluk (Grunhaus 2003), bayılma (Grunhaus 2000 ve Keshtkar 2011) çok nadir görülmüştür. Rosa 2006 hiçbir yan etki rapor etmemiştir. Wang 2004 EKT tedavisi alanlarda baş dönmesi, halsizlik ve hafızada etkilenme yan etkileri belirtilmiştir. Belirtilen yan etkilerin hafif ve geçici olduğu

görülmekle birlikte rTMS tedavisi alanlara göre EKT tedavisi alanlarda tedaviyi yarıda bırakma oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmalarda yan etkilerin ayrıntısı verilmemekle birlikte tedaviyi yarıda bırakmanın daha çok yan etkiler nedeniyle olduğu da belirtilmektedir.

4.2.6. Tedavilerin QALY Değerleri

Sistemik derleme yapılırken rTMS ve EKT tedavisi alan TDD vakaları için fayda değerleri de incelenmiştir. Uluslararası yayınlarda kullanılan fayda değerleri birbirine çok yakın olduğundan en son yayımlanan Kanada'nın Ontario Health Ekibinin hazırladığı rapordaki tedaviye cevap ve tam düzelme fayda değerleri kullanılmıştır. Tam düzelme olmayan durumlar için de Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılı yayını kullanılmıştır.

Fayda değeri bir yıl için hesaplandığından QALY değerine eşit olmaktadır. Ayrıca bir yıl için hesaplama yapıldığından maliyet ve QALY değerlerinde herhangi bir indirgeme yapılmamıştır. Olasılık değerleri, bu çalışmada meta analize dahil edilen çalışmalar baz alınarak hesaplanmıştır. Karar ağacı modelinde kullanılan QALY ve olasılık değerleri Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. QALY ve Olasılık Değerleri

	QALY*	Olasılık	Olasılık (Psikotik Olmayan)
Tedaviye cevap (Response)	0,72	0,53 (rTMS), 0,64 (EKT)	0,53 (rTMS), 0,48 (EKT)
Tedaviye cevabın olmaması	0,30		
Tam Düzelme	0,8	0,30 (rTMS), 0,31 (EKT)	0,19 (rTMS), 0,225 (EKT)
Tam Düzelmenin Olmaması	0,55		

Kaynak: *Ontario Health Quality, 2021, Zhao vd., 2018

4.3. MALİYETLER VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

Bu bölümde bir yıllık rTMS ve EKT tedavisi alan kişilerin maliyeti hesaplanmıştır. Ayrıca maliyet etkililik hesaplaması, duyarlılık analizi ve bütçe etki analizi verileri de sunulmuştur.

4.3.1. Tedavi Alan Kişilerin Bazı Demografik Özellikleri

Bu bölümde, 2019 yılında e-nabız sistemine veri gönderimi yapan sağlık kurumlarında ICD 10 tanı kodlarından F32-33 tanı kodlarına sahip ve rTMS, EKT tedavisi almış 18 yaş ve üzeri kişilerin bazı demografik özellikleri verilmiştir. Toplam 21.100 kişi tedavi görmüş olup 7.986 kişi (%37,8) rTMS, 13.114 kişi (%62,2) ise EKT tedavisi almıştır (Tablo 21).

Tablo 21. 2019 Yılı 18 Yaş ve Üzeri F32-33 Tanı Kodunu Alıp rTMS ve EKT Tedavisi Gören Kişilerin Demografik Özellikleri

	rTMS		EKT	
	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet				
Kadın	4.776	59,8	7.541	57,5
Erkek	3.210	40,2	5.573	42,5
Bölge				
Ege	2.525	31,6	1.272	9,7
Batı Anadolu	2.030	25,4	1.710	13,0
Akdeniz	1.943	24,3	2.477	18,9
İstanbul	828	10,4	2.852	21,7
Ortadoğu Anadolu	286	3,6	342	2,6
Güneydoğu Anadolu	107	1,3	1.891	14,4
Doğu Marmara	90	1,1	975	7,4
Batı Marmara	68	0,9	415	3,2
Orta Anadolu	58	0,7	414	3,2
Batı Karadeniz	23	0,3	362	2,8
Kuzeydoğu Anadolu	18	0,2	191	1,5
Doğu Karadeniz	10	0,1	213	1,6
Ortalama yaş	43,7		44,1	
Toplam	7.986	100	13.114	100

Her iki tedavide de kadınların oranı erkeklerden fazladır. Tedavi alanların yaş ortalaması rTMS'de 43,7; EKT'de 44,1'dir. rTMS tedavisi alan kişiler en fazla Ege, Batı Anadolu ve Akdeniz Bölgelerinde iken EKT tedavisi alanlar İstanbul, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bulunmaktadır. SGK'ya fatura edilen veriler talep edilirken herhangi bir demografik veri istenmediğinden buna yönelik bir değerlendirme yapılamamıştır.

4.3.2. Tedavilerin Kişi Başı Maliyetleri

2019 yılı için, 18 yaş ve üzeri depresyon tanısı alan (F32-33) ve rTMS veya EKT tedavisi gören kişilerin verileri tüm Türkiye'den e-nabız sistemine gönderilen verilerden çekilmiştir. Öncesinde, bu kişilerin tedavi öncesi, sırası ve sonrasında istenilen laboratuvar testleri, görüntüleme testleri, poliklinik ziyareti, konsültasyonlar, işlem sırasında ve sonrasında reçete edilen ilaçlar hem uzman görüşü alınarak hem de literatür taraması ile belirlenmiştir. Belirlenen listeye göre SUT kodları tespit edilmiş ve e-nabız sisteminden rTMS ve EKT tedavisi almış kişilerin ne kadarına bu testlerin yapıldığı ve test sayısı verileri oluşturulmuştur.

Ancak, SGK'ya fatura edilen veriler incelenip e-nabızdan elde edilen verilerle karşılaştırılınca özellikle istenilen laboratuvar testleri, görüntüleme, konsültasyon gibi kalemlerin daha ayrıntılı olduğu fark edilmiştir. Bu nedenle analizler; bazı maliyet kalemleri için e-nabız sisteminden bazı maliyet kalemleri için ise SGK'ya fatura edilen veriler üzerinden yapılmıştır. Maliyetlerin hesaplanmasında SUT'un Ek 2A ve 2B tabloları dikkate alınmıştır.

rTMS ve EKT tedavilerinde SGK'ya fatura edilen veriler üzerinden hesaplanan maliyet kalemleri; poliklinik, tedavi sırasında uygulanan ilaçlar, tıbbi malzeme ve serum, laboratuvar, anestezi, görüntüleme, konsültasyon, psikiyatrik değerlendirme testleri ve diğer hizmetler olarak sıralanabilir. E-nabız sistemi üzerinden alınan maliyet kalemleri ise günübirlik ve normal yatış, refakat, tedavi sonrası taburcu edildikten sonraki ziyaretler, istenilen tetkikler ve reçete edilen ilaçlardır.

rTMS tedavisi alan kişilerin toplam maliyeti ve ortalama kişi başı maliyetleri Tablo 22'de sunulmuştur. rTMS tedavisinde ortalama kişi başı maliyette en büyük payı rTMS tedavisinin kendi maliyeti oluşturmaktadır (%40,2). İkinci sırada ise günübirlik yatış maliyetleri bulunmaktadır (%28,4).

Tablo 22. 2019 Yılı Depresyon Tanısı Almış Kişilerde Kişi Başı rTMS Maliyeti

Maliyet Kalemleri	n	Toplam Maliyet (₺)	Kişi Başı Ortalama rTMS Maliyeti (₺)	Kişi Başı Ortalama Maliyet %
Poliklinik	50	232,8	4,7	0,7
Tedavi sırasında uygulanan ilaçlar		0,0	0,0	0,0
Tıbbi malzeme/serum		0,0	0,0	0,0
Laboratuvar		37,1	0,7	0,1
Anestezi		0,0	0,0	0,0
Psikiyatrik değerlendirme/testler		70,7	1,4	0,2
Görüntüleme		0,0	0,0	0,0
Diğer hizmetler*		0,0	0,0	0,0
Konsültasyon		0,0	0,0	0,0
Günübirlik yatış		7.986	1.526.490,00	191,1
Yatış	0,0		0,0	0,0
rTMS	2.159.478,29		270,4	40,2
Refakatçi	0,0		0,0	0,0
Tedavi sonrası verilen ilaçlar	1.257.978,3		157,5	23,4
Tedavi sonrası ziyaret	371.349,00		46,5	6,9
Tedavi sonrası istenilen tetkikler	5.335,2		0,7	0,1
Kişi başı ortalama maliyet				673,0

* Nazogastrik sonda uygulaması, damar yolu açma vb.

Hem uzman görüşünde hem de literatürde belirtildiği üzere, rTMS uygulaması sırasında kişiye herhangi bir ilaç uygulanmamaktadır. Herhangi bir tıbbi malzeme kullanımına ihtiyaç bulunmamaktadır. Çünkü cihaz, uygulanan bölgeye değmemektedir. Literatürde, bazı rTMS cihazlarında gürültü fazla olduğu için hastalara kulak tıkacı verildiğine yönelik bilgi olsa da SGK'ya fatura edilen verilerde buna yönelik herhangi bir veri bulunmamıştır. Uygulama sırasında veya sonrasında refakat ihtiyacı da bulunmamaktadır. Kişi rTMS uygulaması sonrasında işine devam edebilmektedir. Uygulama sırasında kişinin anestezi almasına ihtiyaç bulunmamaktadır. Uygulama sırasında sadece günübirlik yatış verilmektedir. rTMS öncesinde, eğer kişinin herhangi bir şikâyeti yoksa herhangi

bir görüntüleme (MR, BT vb.) ihtiyacı da olmamaktadır. Zira bu kişiler TDD vakaları olduğundan ve psikiyatri uzmanlarınca takip edildiğinden daha önce yapılmış görüntülemelerin yeterli olduğu uzman görüşmeleri sırasında belirtilmiştir. rTMS sonrası yaklaşık üç defa kişinin kontrol için gelmesi istenmektedir. Bu ziyaretlerin toplam maliyet içindeki oranı %6,9'dur. rTMS tedavisi sonrası verilen ilaçların maliyeti, kişi başı maliyetin %23,4'ünü oluşturmaktadır. Bu kişiler her ne kadar tedaviye dirençli yani ilaç tedavisinden fayda görmeyen kişiler olarak belirtilse de rTMS uygulaması sonrası ilaca hassasiyetin artabileceği, bu nedenle düşük doz da olsa ilaç tedavisi verildiği uzmanlarca ifade edilmiştir. rTMS tedavisinin kişi başı toplam maliyeti 673 ₺ olarak hesaplanmıştır (Tablo 22).

EKT tedavisi, rTMS tedavisinden farklı olarak uygulama sırasında ve hastanede kalınan süre içerisinde hastaya ilaç verilmesini gerektirmektedir. Kişi başı EKT maliyet kalemleri Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. 2019 Yılı Depresyon Tanısı Almış Kişilerde Kişi Başı EKT Maliyeti

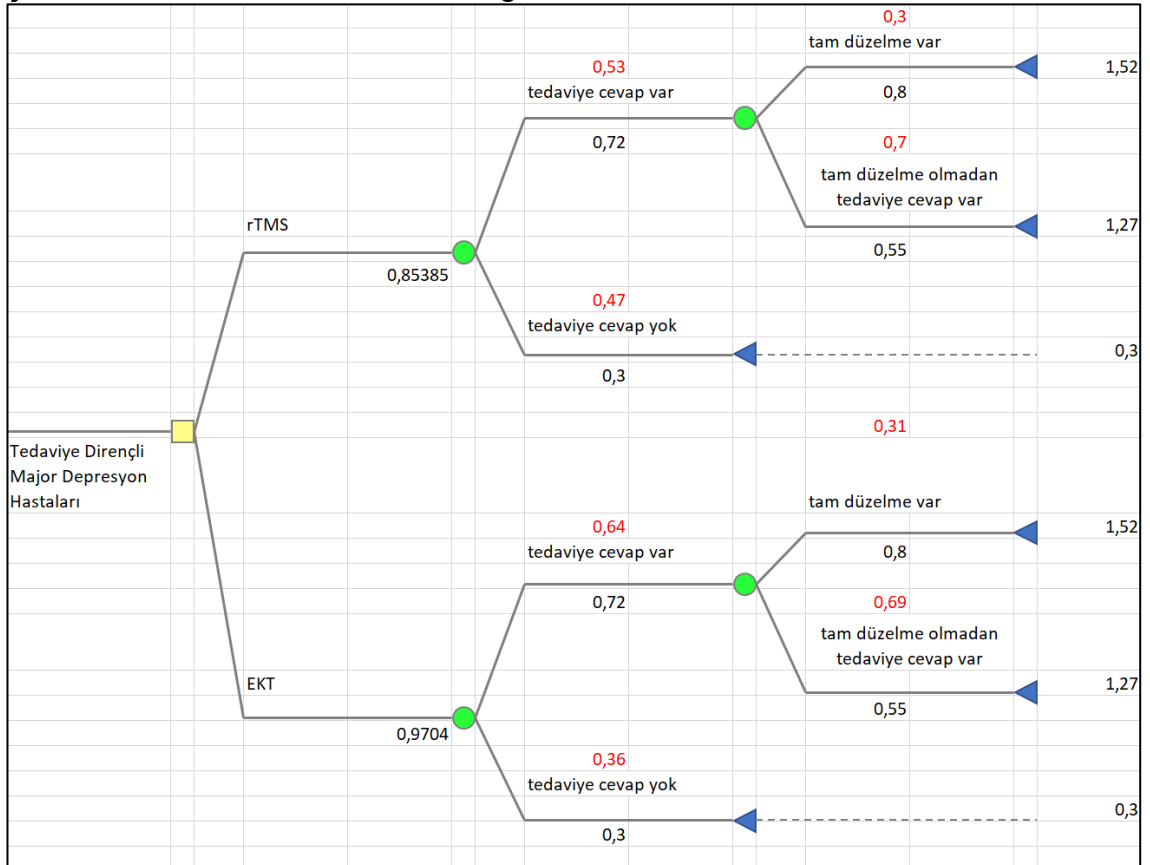
Maliyet Kalemleri	n	Toplam Maliyet (₺)	Kişi Başı Ortalama EKT Maliyeti (₺)	Yüzde Dağılımı (%)
Poliklinik	98	132.470,3	1.351,7	15,5
Hastane süresince uygulanan ilaçlar		287897,4	2937,73	33,8
Tıbbi malzeme/serum		249.809,9	2.549,1	29,3
Laboratuvar		6.866,5	70,1	0,8
Anestezi		2.078,7	21,2	0,2
Psikiyatrik değerlendirme/testler		8.380,6	85,5	1,0
Görüntüleme		2.827,2	28,8	0,3
Diğer hizmetler (NG sonda, damaryolu vb)		10.798,2	110,2	1,3
Refakatçi		29.250,0	298,5	3,4
Konsültasyon		13.228,3	135,0	1,6
EKT	13.114	381.942,4	29,1	0,3
Anestezili EKT (EKT+EEG)		2.368.169,0	180,6	2,1
Yatış		7.951.680,0	606,4	7,0
Tedavi sonrası verilen ilaçlar		2.487.464,2	189,7	2,2
Tedavi sonrası ziyaret		1.219.602,0	93,0	1,1
Tedavi sonrası istenilen tetkikler		109.010,4	8,3	0,1
Kişi başı ortalama maliyet			8.694,9	100,0

EKT tedavisinin kişi başı maliyetinde en büyük kalemi %33,8 ile hastane süresince uygulanan ilaçlar oluşturmaktadır. Kişiler EKT tedavisini hastanede almak ve takip edilmek durumundadır. Bununla birlikte uygulama sırasında kullanılan tıbbi malzemeler de maliyet kalemi olarak 2. sırada yer almaktadır (%29,3). EKT'nin toplam kişi başı maliyeti 8.694,9 ₺ olarak bulunmuştur (Tablo 23).

4.3.3. Tedavilerin Maliyet Etkililik Analizleri

rTMS ve EKT tedavisinin maliyetleri incelendiğinde, kişi başı tedavi maliyeti rTMS için 673 ₺, EKT için 8.694,9 ₺'dir. Oluşturulan karar ağacı modelinde belirlenen fayda ve olasılık değerleri yerleştirildiğinde bir yıl için fayda değeri QALY değerine eşit olacağından rTMS için hesaplanan etkililik 0,85385 QALY, EKT için hesaplanan ise 0,9704 QALY'dir. Söz konusu karar ağacı modeli ve QALY değerleri Şekil 21'de verilmiştir.

Şekil 21. TDD Vakalarında Karar Ağacı



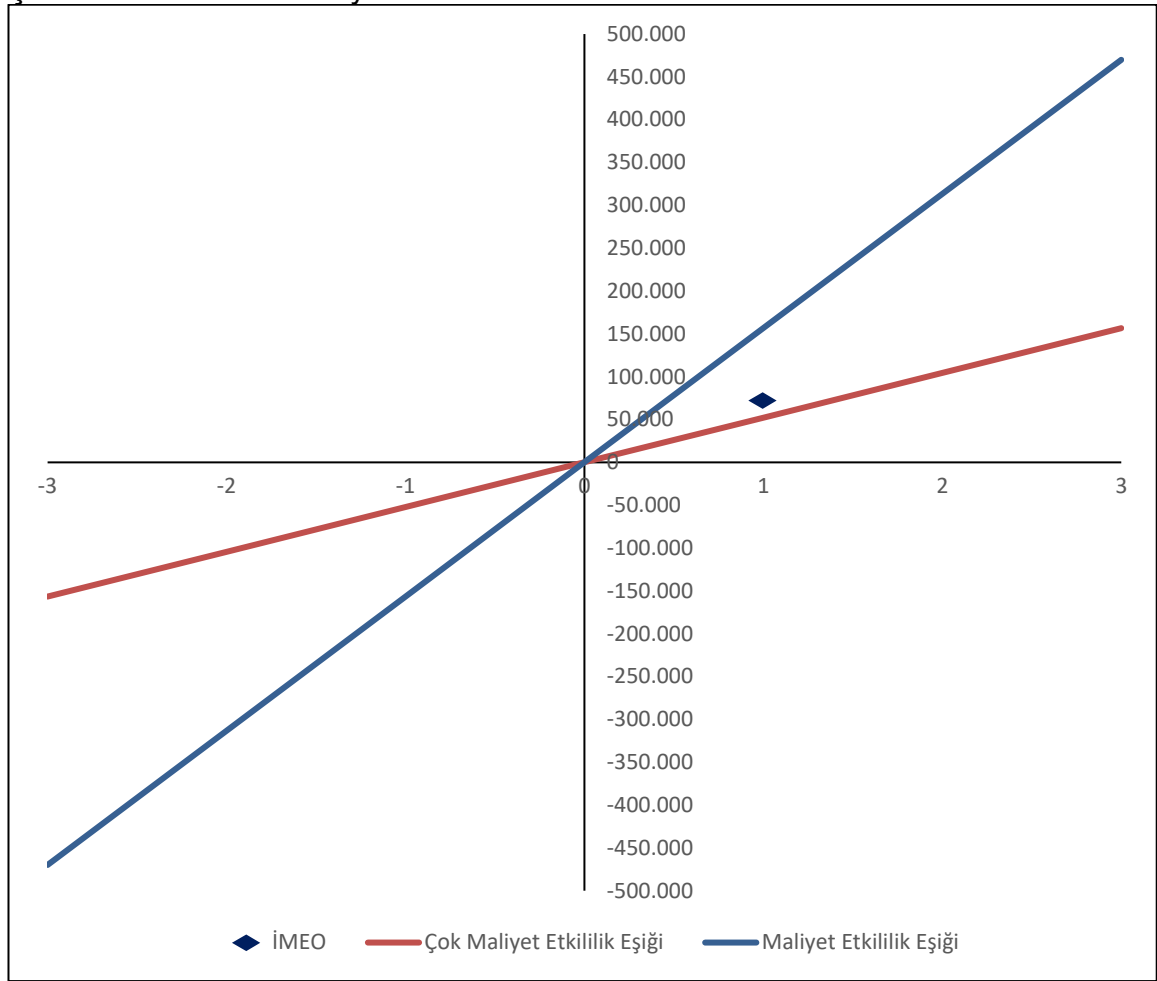
EKT tedavisinin rTMS'ye göre maliyeti 8.021,9 ₺ daha yüksektir ancak 0,11655 ilave QALY kazanımı sağlamaktadır. QALY başına maliyet rTMS ve EKT tedavilerinde sırasıyla 788,19 ₺/QALY ve 8.960,12 ₺/QALY'dir. EKT ile tedavi olarak elde edilecek bir QALY için gereken ilave maliyet 68.827,97 ₺ olarak hesaplanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri

Tedavi Yöntemi	Kişi Başı Maliyet	İlave Maliyet	QALY (Etkililik)	İlave Etkililik	MEO (Maliyet Etkililik Oranı)	İMEO (İlave Maliyet Etkililik Oranı)
rTMS	673	-8.021,9	0,85385	-0,11655	788,19	68.827,97
EKT	8.694,9		0,9704		8.960,12	

rTMS tedavisi EKT tedavisine göre çok daha az maliyetli olmasına rağmen EKT tedavisi rTMS'den daha etkilidir. Yani mevcut tedaviye göre yeni tedavinin hem maliyeti hem de etkililiği daha düşük bulunmuştur (Maliyet Etkililik Düzleminde III. Bölge). Bu durumda hangi tedavinin daha maliyet etkili olduğunu belirlemek için ülkenin eşik değerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu değer; ülkeden ülkeye, sağlığa ayrılan kaynakların durumuna göre değişmektedir. Metodoloji bölümünde de ifade edildiği üzere DSÖ, kişi başı GSYİH değerini eşik değer olarak alınabileceğini ve İMEO'nun GSYİH'nın 1-3 kat arasında ise tedavinin maliyet etkili olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir. TÜİK'in verilerine göre çalışmanın değerlendirmesinin yapıldığı 2019 yılı için GSYİH 52.213 ₺ olarak gerçekleşmiştir. Bu durumda eğer İMEO 52.213 ₺ ile 156.639 ₺ arasında ise tedavinin maliyet etkili olduğu değerlendirilmektedir. EKT tedavisinin ilave bir QALY için gerekli ilave maliyeti 68.827, 97₺ olduğundan EKT tedavisinin rTMS tedavisine göre maliyet etkili olduğu değerlendirilebilir. İMEO'nun maliyet etkililik düzlemindeki yeri Şekil 22'de gösterilmiştir.

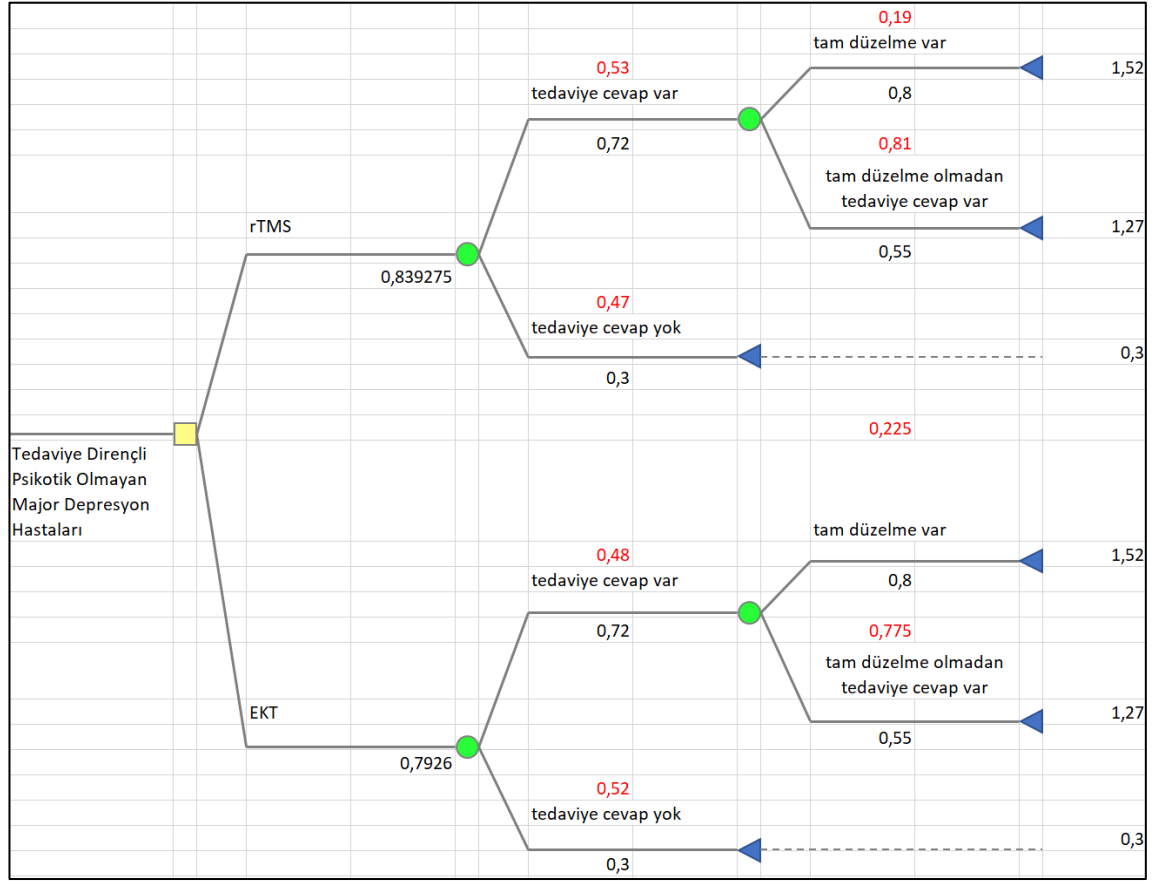
Şekil 22. İMEO'nun Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerindeki Yeri



4.3.3.1. Psikotik Olmayan Kişilerde Tedavinin Maliyet Etkililik Analizi

Psikotik olmayan kişilerde tedaviye cevap olasılığı meta analize dahil edilen çalışmalardan hesaplandığında, rTMS için olasılık 0,53, EKT için olasılık 0,48 olarak bulunmuştur. Tam düzelme olasılığı ise rTMS için 0,19, EKT için 0,225 olarak hesaplanmıştır. Bu olasılıklar karar ağacına konulup etkililik değeri tekrar hesaplandığında rTMS için 0,839275 QALY, EKT için 0,7926 QALY olarak bulunmuştur. Söz konusu karar ağacı Şekil 23'te sunulmuştur.

Şekil 23. Psikotik Olmayan TDD Vakalarında Karar Ağacı

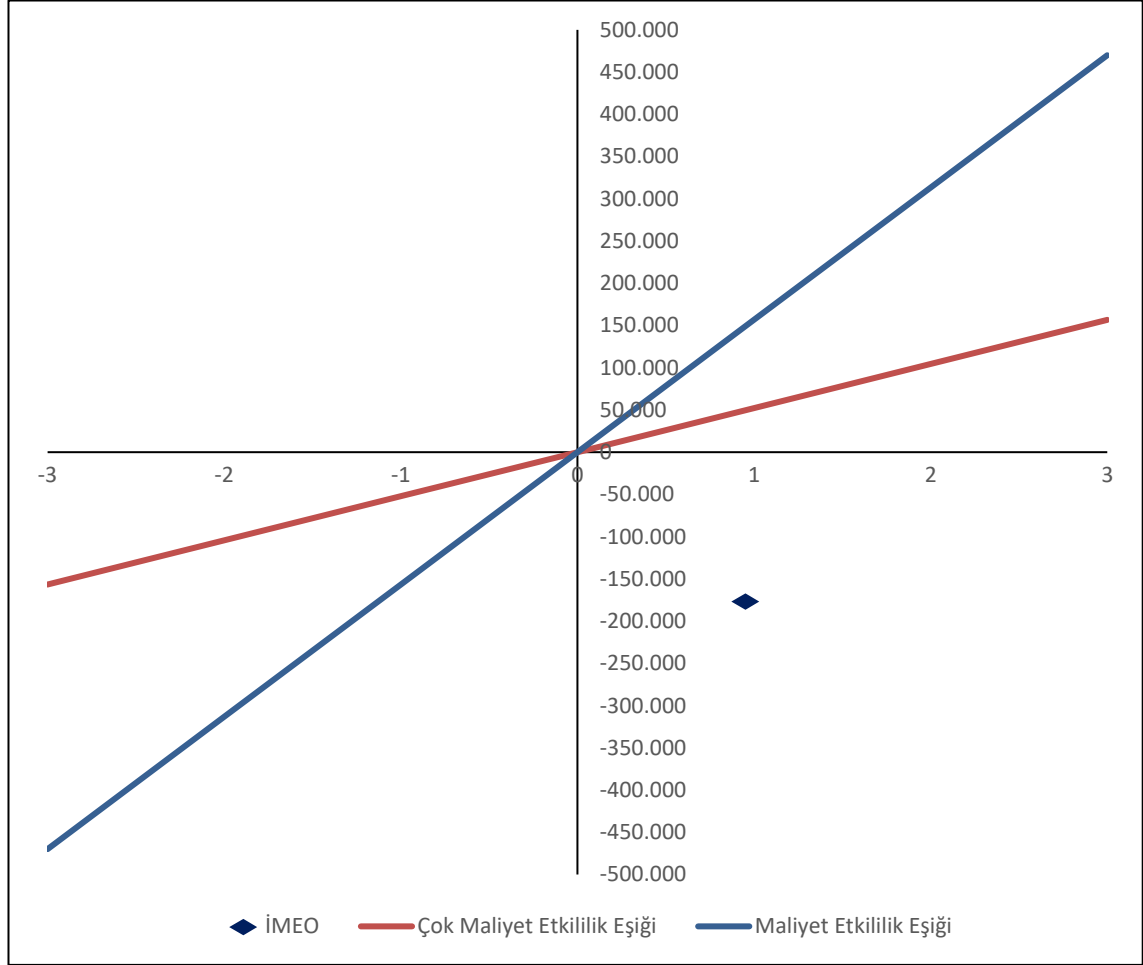


rTMS'nin QALY başına maliyeti 801,88€/QALY iken EKT'nin ise 10.970,1€/QALY'dir. rTMS tedavisi, EKT'ye göre maliyeti daha düşük, etkililiği daha yüksek olarak bulunmuştur. rTMS tedavisi psikotik olmayan kişilerde EKT'ye göre maliyet etkili olarak değerlendirilmektedir. rTMS tedavisi kabul edilmektedir (Tablo 25). Psikotik olmayan kişilerde İMEO'nun maliyet etkililik düzlemi üzerindeki yeri Şekil 24'te verilmiştir.

Tablo 25. Psikotik Olmayan Kişilerde rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri

Tedavi Yöntemi	Kişi Başı Maliyet	İlave Maliyet	QALY (Etkililik)	İlave Etkililik	MEO (Maliyet Etkililik Oranı)	İMEO (İlave Maliyet Etkililik Oranı)
rTMS	673	-8.021,9	0,839275	0,046675	801,88	-171.867,2
EKT	8.694,9		0,7926		10.970,1	

Şekil 24. Psikotik Olmayan Kişilerde İMEO'nun Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerindeki Yeri



4.3.4. Duyarlılık Analizi

E-nabız sisteminden alınan veriler üzerinden yapılan analizlerde rTMS tedavisi ortalama 15,2 seans, anestezi EKT tedavisi 6,4 seans, EKT tedavisi ise 5,9 seans olarak uygulanmaktadır. Uzmanlarla yapılan görüşmelerde rTMS'nin yaklaşık 20 seans, EKT'nin ise 10 seans olarak uygulandığı belirtilmektedir. Eğer tedavilerdeki seans sayısı uzmanların belirttiği seviyeye çıkarılırsa rTMS'nin kişi başı maliyeti 673 ₺'den 758,4 ₺'ye çıkmaktadır. EKT'nin kişi başı maliyeti ise 8.694,9 ₺'den 8.816,7 ₺'ye çıkmaktadır. Seans sayısı arttırıldığında maliyetler hafif yükselse de İMEO değeri GSYİH'nın 3 katından daha düşük bir seviyede olduğundan EKT yine maliyet etkili olarak değerlendirilebilir (Tablo 26).

Tablo 26. Duyarlılık Analizi Sonrası rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkililik Değerleri

Tedavi Yöntemi	Kişi Başı Maliyet	İlave Maliyet	QALY (Etkililik)	İlave Etkililik	MEO (Maliyet Etkililik Oranı)	İMEO (İlave Maliyet Etkililik Oranı)
rTMS	758,40	-8.058,30	0,85385	-0,11655	888,21	69.140,28
EKT	8.816,70		0,9704		9.085,63	

4.3.5. Bütçe Etki Analizi

E-nabız sistemi üzerinden tespit edilen ve 2018, 2019 ve 2021 yıllarında depresyon nedeniyle rTMS ve EKT tedavisi almak üzere sağlık kurumlarına başvuran kişi sayısı hesaplanmış ve bu kişilerin tamamının sadece rTMS tedavisi veya sadece EKT tedavisi alması durumunda bütçeye etkisi hesaplanmıştır. Pandemi nedeniyle psikiyatri servislerinin ve kliniklerinin kapatılması veya sınırlı hasta bakımı nedeniyle 2020 yılı hesaplamaya dahil edilmemiştir. Belirtilen yıllarda sağlık kurumlarında rTMS veya EKT tedavisi alan kişi sayısı Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Yıllara Göre rTMS ve EKT Tedavisi Alan Kişi Sayısı

	rTMS	EKT	Toplam
2018	4.254	10.925	15.179
2019	7.986	13.114	21.100
2021	4.658	11.373	16.031

rTMS ve EKT tedavisinin kişi başı maliyetleri Bölüm 4.3.2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. 2018, 2019 ve 2021 yıllarında rTMS veya EKT tedavisi alan kişiler, sadece rTMS veya sadece EKT tedavisi alması durumunda toplam maliyet ve toplam sağlık harcamasını içindeki oranı hesaplanmıştır.

rTMS için kişi başı maliyet 2019 yılı için 673,03₺ olduğundan 2018 yılında tedavi alan kişi sayısı üzerinden hesaplanan toplam maliyet 10.215.922,4₺, 2019 yılındaki kişi sayısı dikkate alındığında toplam maliyet 14.200.933₺, 2021

yılındaki kişi sayısı üzerinden ise 10.789.343,9₺ olarak bulunmuştur. 2019 yılı toplam sağlık harcaması 201.031 milyon olduğu düşünüldüğünde rTMS'nin toplam sağlık harcaması içindeki oranı kişi sayısındaki değişime rağmen değişmemiş ve %0,01 olarak bulunmuştur.

EKT tedavisinin maliyeti, tedavi alan kişi sayısı 2018, 2019 ve 2021 yılı için ayrı ayrı hesaplandığında en düşük 131.979.887,1₺, en yüksek 183.462.390,0₺ olarak hesaplanmıştır. EKT tedavisinin toplam sağlık harcaması içindeki oranı kişi sayısındaki değişime göre %0,07 ile %0,09 arasında değişmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. rTMS ve EKT Tedavilerinin Bütçe Etki Analizi

rTMS Tedavisi	2018 Yılı Toplam Kişi Sayısına Göre	2019 Yılı Toplam Kişi Sayısına Göre	2021 Yılı Toplam Kişi Sayısına Göre
Toplam Tedavi Alan Kişi Sayısı	15.179	21.100	16.031
Toplam Maliyet ₺	10.215.922,4	14.200.933,0	10.789.343,9
2019 Yılı Toplam Sağlık Harcaması İçindeki %	0,01	0,01	0,01
EKT Tedavisi			
Toplam Tedavi Alan Kişi Sayısı	15.179	21.100	16.031
Toplam Maliyet ₺	131.979.887,1	183.462.390,0	139.387.941,9
2019 Yılı Toplam Sağlık Harcaması İçindeki %	0,07	0,09	0,07

5. BÖLÜM: TARTIŞMA

Bu araştırmanın amacı; tedaviye dirençli major depresyon tedavisinde kullanılan rTMS ve EKT'nin STD metodolojisini kullanarak özellikle maliyet etkililik açısından değerlendirmek ve sonuçları bu konuda çalışan hekimlere, geri ödeme kapsamına alınıp alınmama durumu açısından politika yapıcılara, karar vericilere ve geri ödeme kurumlarına bilimsel kanıt olarak sunmaktır.

Klinik rehberlerde, TDD vakalarında EKT en etkili, altın standart tedavi yöntemi olarak belirtilmektedir. Son dönemlerde EKT'ye alternatif olarak rTMS tedavisi de rehberlerde öneri olarak sunulmaya başlanmıştır (Milev vd., 2016, ss. 561–565).

Bu çalışmada ilk olarak sistematik derleme ile tedaviye dirençli major depresyon vakalarında rTMS ve EKT tedavisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların metodolojileri incelenmiş ve meta analize dahil edilebilecek çalışmalar dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre belirlenmiştir. Belirlenen çalışmalar; tedavi sonrası HDRS test sonuçlarındaki değişim, tedaviye cevap, tam düzelme ve tedaviyi yarıda bırakma gibi klinik durumlar açısından incelenmiş ve meta analiz yapılmıştır. Ayrıca geri ödeme kurumu bakış açısıyla rTMS ve EKT tedavilerinin maliyetleri hesaplanmış ve maliyet etkililik analizleri yapılmıştır.

Bu bölümde, tez çalışmasında elde edilen meta analiz sonuçlarının daha önce yapılmış meta analiz çalışmaları ile karşılaştırması yapılmıştır. Ayrıca maliyet etkililik sonuçları da uluslararası literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Ancak bu tez çalışmasında meta analize dahil edilen çalışmaların tümün major depresyon hastalarını içermekte olup bipolar hastaların yer aldığı çalışmalar analizlere dahil edilmemiştir. Literatürde ise sadece bu hasta grubunun yer aldığı bir meta analiz çalışması bulunmamaktadır.

5.1. KLİNİK ETKİLİLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada yapılan analizlerde, tedavi öncesi ve sonrası HDRS test sonuçları arasındaki fark standartlaştırılmış ortalama fark Hedge's g 0,59 (%95CI -0,09-1,27 $p=0,09$) olarak bulunmuş olup orta düzey bir etkiye sahip ve EKT tedavisi lehinedir. Heterojenlik yüksek olduğu için yapılan alt grup analizlerinde psikotik olmayan hastalarla yapılan analizde standartlaştırılmış ortalama fark 0,07 (%95CI -0,33-0,48, $p=0,72$) olarak bulunmuş olup yine EKT lehinedir. Ancak bu etki çok düşük seviyededir. Ayrıca heterojenlik bulunmamaktadır ($I^2=0$, $p=0,78$).

TDD vakalarında rTMS ve EKT tedavilerine verilen cevap ile ilgili 6 çalışmada veri bulunmaktadır. Hesaplanan risk oranı 0,84 (%95CI 0,61-1,16 $p=0,28$) olup EKT tedavisi lehinedir. I^2 %67, $p=0,01$ bulunmuş olup heterojenlik orta ile yüksek seviye arasındadır. Heterojenliğin nedenleri incelendiğinde, psikotik olmayan hastaların ayrı analiz edilmesi ile tedaviye cevap için risk oranı RR 1,07 (%95 CI 0,73-1,55, $p=0,74$) olarak bulunmuş olup rTMS lehine bulunmuştur. Ancak bu etki çok düşük seviyededir. Psikotik olmayan hastalarda heterojenlik %0 bulunmuş olup rTMS ve EKT'nin tedaviye cevap açısından etkisinin hemen hemen eşit olduğu görülmektedir.

rTMS ve EKT tedavisi ile depresyonun tamamen düzeldiğini gösteren tam düzelme hızının risk oranı (RR) 0,99 (%95 CI 0,59-1,64 $p=0,96$) olup EKT lehinedir ancak etki büyüklüğü çok küçüktür. rTMS ile EKT'nin tam düzelme hızı üzerindeki etkisinin hemen hemen eşit olduğu görülmektedir.

rTMS ve EKT arasında tedaviyi yarıda bırakma riskinin risk farkı (RD) -0,07 (%95CI -0,14 ile -0,01 $p=0,02$) olup rTMS lehinedir. EKT tedavisi alan kişilerin rTMS tedavisi alan kişilere göre tedaviyi yarıda bırakma riski daha fazladır.

EKT tedavisinde rTMS'ye göre depresyonun düzeldiğini gösteren HDRS testinden alınan puanlarda düşme daha fazladır. Aynı şekilde tedaviye cevap hızı

da EKT tedavisinde rTMS'ye göre daha fazladır. Ancak sadece psikotik olmayan vakaların yer aldığı çalışmalarla yapılan meta analizlerde rTMS ve EKT tedavisinin etkileri HDRS test sonuçları arasındaki fark, tedaviye cevap, tam düzelme açısından değerlendirildiğinde birbirine benzerdir. Tedaviyi yarım bırakma ise EKT tedavisinde rTMS'ye göre daha fazladır.

Literatürde TDD vakalarında rTMS ve EKT tedavilerini karşılaştıran birçok meta analiz çalışması bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar incelendiğinde meta analize dahil edilen çalışmaların metodolojilerinin bu çalışmadan farklı olduğu görülmektedir. Literatürde bipolar depresyon ve major depresyon tanısı alan hastalar birlikte meta analize dahil edilmiştir (Burt vd., 2002; Malik vd., 2021; Ren vd., 2014). Ancak bipolar depresyonun patofizyolojisi ve tedavi mekanizması farklı olduğundan ve rTMS'nin etkili bir tedavi seçeneği olduğuna dair henüz yeterli kanıt olmadığından bu çalışmada bipolar depresyon hastaları analize dahil edilmemiştir (Macaluso & Preskorn, 2019, s. 197). Bazı meta analiz çalışmalarında randomize kontrollü çalışmaların yanında randomize olmayan çalışmalar da analizlere dahil edilmiştir (Cameron & Pekarsky, 2007). Aşağıda, depresyon vakalarında rTMS ve EKT tedavilerinin meta analiz sonuçları paylaşılmış ve tez çalışmasında elde edilen sonuçlarla karşılaştırması yapılmıştır.

Burt ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan meta analiz çalışmasında (Burt vd., 2002) toplam üç tane RKÇ'da toplam 112 kişi ile yapılan analizlerde standartlaştırılmış ortalama farkı Hedge's g 0,30 (SE 0,19, $t=1,56$, $p=0,12$) olarak bulunmuş olup EKT lehinedir. Ancak meta analize dahil edilen çalışmalardan biri bipolar depresyon hastalarını da içermektedir (Pridmore vd., 2000). Bu nedenle metodolojik olarak tez çalışmasında belirlenen kriterleri birebir karşılamamaktadır. Yine de bu tez çalışmasında da HDRS test sonucunun standartlaştırılmış ortalama farkı EKT tedavisi lehinedir. Tez çalışmasındaki meta analiz sonuçları ile uyumludur.

Avusturalya’da 2007 yılında Cameron ve arkadaşlarının (Cameron & Pekarsky, 2007) dört çalışmada toplam 132 kişi ile yapılan meta analiz çalışmasında tedaviye cevap hızının risk oranı (RR) 1,28 (%95 CI 0,93-1,76, p=0,12), (I^2 =%0, p=0,52) olup EKT lehine bulunmuştur. Ancak, bu meta analize dahil edilen bir çalışma randomize kontrollü çalışma değildir (Schulze-Rauschenbach vd., 2005). Bir çalışmada da bipolar depresyonlu hastalar da dahildir (Pridmore vd., 2000). Tedaviye cevap, EKT lehine olup tez çalışmasındaki sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur.

Slotema ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan meta analiz çalışmasında toplam 6 RKÇ analizlere dahil edilmiştir. 215 kişi ile yapılan çalışmada standartlaştırılmış ortalama fark Hedge’s g -0.47 ($p = 0,004$) ($I^2 = \%28$, $p = 0,23$) olup EKT lehine bulunmuştur (Slotema vd., 2010). Bu çalışmada da standartlaştırılmış ortalama fark EKT lehine bulunmuştur.

Ren ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı meta analiz çalışmasında, yüksek frekanslı rTMS ile EKT tedavisi alan kişilerde tedaviye cevap hızı açısından RR etki büyüklüğü 1,41 (%95 CI 1.04–1.90, p=0.03) olup EKT lehine bulunmuştur (I^2 =%36, p=0,16). Tam düzelme hızı açısından değerlendirildiğinde de yüksek frekanslı rTMS ve EKT tedavisi alan kişilerde RR 1,38 (%95 CI 1,10-1,74, p=0,006) (I^2 =%43, p=0,12) olup yine EKT tedavisi lehinedir (Ren vd., 2014). Ancak Ren 2014 çalışmasında HDRS sonuçlarının analizi sadece tedavi sonrası değerler üzerinden yapıldığından sonuçlar karşılaştırılabilir değildir, ayrıca, bu çalışmada bipolar depresyon ve major depresyon tanısı alan kişiler birlikte değerlendirilmiştir. Değerlendirilmeye alınan çalışmaların hepsi RKÇ’dir ancak bir çalışma tez çalışmasından farklı olarak düşük frekans rTMS tedavisi uygulanmıştır. Yapılan alt grup analizlerinde yüksek frekans ve düşük frekans tedavi uygulayan çalışmalar ayrı analiz edildiğinden sadece yüksek frekans rTMS tedavi sonuçlarına ulaşmak mümkün olmuştur.

Leggett ve arkadaşlarının 2014 yılında hazırladığı Sağlık Teknoloji Değerlendirme Raporunda (Leggett vd., 2014) tedaviye cevap hızının risk oranı

(RR) 1,09 (%95 CI 0,79-1,48) ($I^2 = %0$, $p=0,416$) olup rTMS lehinedir, ancak etki çok düşüktür. Tam düzelme hızı ise RR 0.97 (95% CI: 0.65-1.45), ($I^2 = %0$, $p=0,873$) olarak bulunmuş olup etki çok düşüktür ve EKT lehinedir. Leggett 2014 çalışmasına üç RKÇ dahil edilmiş olup bu çalışmalardan Grunhaus 2003 ve Rosa 2006 sadece psikotik olmayan major depresyon tanısı almış kişileri içermektedir. Psikotik olmayan hastaların fazla olması nedeniyle hem tedaviye cevap hem de tam düzelme hızındaki etki büyüklüğü rTMS ve EKT tedavisi için hemen hemen eşit çıkmıştır. Bu sonuç, tez çalışmasında alt grup analizi olarak sadece psikotik hastaların yer aldığı meta analiz sonuçları ile de tutarlıdır.

Health Quality Ontario grubunun 2016 yılında hazırladığı Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi Raporunda toplam altı RKÇ analizlere dahil edilmiştir. Dört RKÇ'nin yer aldığı standartlaştırılmış ortalama fark -0,67 (%95 CI -1,23 ile -0,10, $p=0,017$), $I^2 %70,6$, $p=0,017$) tedaviye cevap hızı RR 1.72 (95% CI 0.95–3.11, $p=0,07$), ($I^2 %60,6$, $p=0,079$) tam düzelme hızı için RR 1.44 (%95% CI 0.64–3.23, $p=0,038$) ($I^2 %69,1$, $p=0,039$) olup hepsi EKT lehine bulunmuştur. Ancak heterojenlik orta-yüksek seviyededir (Health Quality Ontario, 2016c). Tez çalışmasında da bu analizler EKT lehine bulunmuştur.

Chen ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı meta analizde sekiz RKÇ'dan toplam 343 kişinin dahil edildiği analizlerde tedaviye cevap hızının odds oranı (OR) 1,65 (%95 CI 0,88-2,83) EKT lehine bulunmuştur. Ancak bu meta analiz çalışmasında metin içindeki açıklamalar ile tabloda belirtilen sayılar arasında bazı tutarsızlıklar bulunduğundan bulgular dikkatli yorumlanmalıdır (Chen vd., 2017).

Malik ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan meta analiz çalışmasında depresyon hastalarında rTMS ve EKT tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Analize, toplam 450 kişinin bulunduğu 11 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Ortalama HDRS puanında azalma (Mean difference) 1,20 (%95 CI -1,70-4,09) olarak bulunmuş olup EKT lehinedir. Ancak çalışmanın heterojenliği yüksek çıkmıştır ($I^2 = %83,2$). Çalışmada alt grup analizi bulunmamakla birlikte

analize dahil edilen çalışmalar incelendiğinde bipolar depresyon tanısı almış kişilerin de dahil edildiği yayınların olduğu görülmüştür (Malik vd., 2021).

Tez çalışmasında meta analiz çalışmalarına dahil edilen yayınlarda. rTMS tedavisi alanlarda uygulanan toplam vuruş sayısı ve EKT’de uygulanan toplam elektrik gücü her çalışmada farklılık göstermektedir (Tablo 18 ve 19). EKT tedavisinde bazı çalışmalarda tek taraflı elektrik verilirken (Grunhaus 2000, 2003) bazı çalışmalarda çift taraflı verildiği (Keshtkar 2011, Latif 2020) tespit edilmiştir. Çalışmalarda, “tedaviye direncin” tanımı, kişilere tedavi sırasında ilaç verilip verilmeme durumu çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda rTMS tedavisi alanlara ilaç verilmezken, EKT tedavisi alanlara antidepresan veya antipsikotik ilaç tedavilerine devam edildiği görülmektedir (Tablo 16).

Tez çalışmasında meta analize dahil edilen yayınların örneklem büyüklüklerinin genel olarak çok küçük olduğu görülmektedir (Tablo17). Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğu RKÇ olarak belirtilse de daha ayrıntılı incelendiğinde bazı çalışmalarda randomizasyonun nasıl yapıldığına dair bilgi eksiklikleri bulunmaktadır (Şekil 6). Bu durumda hastaların farklı gruplarda yer almasının getireceği sonuçları bilmek mümkün olmayacaktır. Literatürde yer alan çalışmalar ya açık çalışma ya da değerlendiricinin kör olacağı şekilde dizayn edilmiştir (Tablo 16). rTMS ve EKT tedavileri uygulama farklılıkları nedeniyle hastalar tarafından ayırt edilebildiğinden çalışmaların çift kör olarak dizayn edilmesi teknik olarak mümkün olmamaktadır (Şekil 6).

rTMS ve EKT tedavilerinin depresyon vakalarında karşılaştırmasını yapan tekil çalışmalar incelendiğinde bazı çalışmalarda bipolar depresyon tanısı alan kişilerin de çalışmalarda yer aldığı görülmüştür (Eranti vd., 2007; Janicak vd., 2002; Pridmore vd., 2000). Bazı çalışmalarda ise psikotik hastalar dahil veya hariç tutulmuştur (Grunhaus vd., 2003; Rosa vd., 2006). Bu farklılıklar çalışmalardaki hasta çeşitliliğini ve heterojenliğini arttırmaktadır. Çalışmalarda yer alan kişi sayısının az olması analizlerin istatistiksel olarak anlamlılık

durumunu da etkilemektedir. Örnek sayısının çok daha fazla olduğu ve sadece major depresyon tanısı almış kişilerden oluşan çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Depresyon tedavisine devam edilmesine rağmen depresyon belirtilerinin geri gelmesi, kişinin tekrar depresyona girmesi yani “Nüks hızı” da dikkat edilmesi gereken konulardan biridir. Çalışmalarda nüks hızına yönelik uzun süre takip gerektirecek yeterince çalışma bulunmamaktadır. Dannon 2002 çalışması Grunhaus 2000 çalışmasının uzun dönem takip çalışmasıdır (Dannon vd., 2002). Bir diğer çalışma Eranti 2007 çalışmasıdır. Bu çalışmada bipolar hastalar da çalışmaya dahil edildiğinden tez çalışmasının seçim kriterlerine uymamaktadır (Eranti vd., 2007). Bu nedenle rTMS ve EKT tedavilerinin nüks hızına ait hesaplamalar yapılamamıştır.

Çalışmaların analizlerinde önemli olan hususlardan birisi de çalışmadan ayrılan veya tedaviyi yarım bırakan kişilerin analizlere dahil edilip edilmediğidir. Çalışmalarda genellikle bu durum açık olarak belirtilmemektedir (Latif vd., 2020; Wan vd., 2011; Wang vd., 2004). Bazı çalışmalarda “Tedavi Amaçlı Analizler” (Intention to Treat-ITT) yer almaktadır (Keshtkar vd., 2011; Rosa vd., 2006). Çalışmadan ayrılan kişiler analizlere dahil edilmediğinde, ayrılmanın fazla olduğu grubun lehine bir sonuç çıkmaktadır. Tedaviyi yarım bırakma, tedavinin sürdürülebilirliği ile ilgili daha ayrıntılı analizlere ihtiyaç duyulduğunun da bir göstergesi olmaktadır (Keshtkar vd., 2011; Rosa vd., 2006).

Meta analiz sürecinde incelenen yayınlarda sonuçlar daha çok tedaviye cevap verme veya tam düzelme üzerine olduğu görülmüştür. Çok az sayıda çalışma kognitif bozukluklara yönelik testler yapmış olsa da meta analize dahil edilecek çalışma sayısına erişilememiştir (Janicak vd., 2002). Klinik olarak bu değerlendirmeler önemli olmakla beraber hastalar açısından “normal” hayatlarına devam edebilme, çalışabilme, işe gidebilme, uzun vadeli olarak alınan tedavinin yaşam kalitesine etkisi, tedaviden memnun kalma gibi faktörler yapılan çalışmalarda bir çıktı olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmalarda kullanılan tedavi protokollerinin farklılıkları nedeniyle çıkan sonuçların sadece rTMS veya EKT tedavisinin başarısı olarak değerlendirmek için çok daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

5.2. MALİYET ETKİLİLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Bu bölümde maliyet etkililik analizlerinden elde edilen sonuçlar kısaca özetlenmeye ve literatürde yer alan benzer metodoloji ile yapılmış çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmaya çalışılacaktır.

Bu çalışmada elde edilen maliyet ve etkililik değerleri üzerinden yapılan analiz sonucunda rTMS için QALY başına maliyet 788,19₺ iken EKT tedavisinde QALY başına maliyet 8.960,12₺'dir. EKT tedavisinde, rTMS tedavisine göre ilave 0,11655 QALY kazanımı için 8.021,9₺ daha fazla maliyet gerektirmektedir. Diğer bir ifade ile EKT ile tedavi edilerek elde edilerek bir QALY için gereken ilave maliyet (İMEO) 68.827,97₺'dir. Bu değer, aynı yıldaki GSYİH'nın 1-3 kat arasında olduğundan (52.213₺-156.639₺) EKT tedavisinin rTMS tedavisine göre maliyet etkili olduğu görülmektedir.

Psikotik olmayan hastalarda rTMS ve EKT tedavilerinin maliyet ve etkililik verileri incelendiğinde rTMS için QALY başına maliyet 801,88₺ iken EKT tedavisinde QALY başına maliyet 10.970,1₺'dir. EKT ile tedavi edilerek elde edilecek bir QALY için gereken ilave maliyet (İMEO) 171.867,2₺'dir. rTMS tedavisinin psikotik olmayan hastalarda maliyeti daha düşük, etkililiği daha yüksek olarak bulunmuştur. Hesaplanan İMEO, GSYİH'nın 1-3 kat arasından daha yüksek olduğundan psikotik olmayan hastalarda rTMS tedavisi EKT tedavisine göre daha maliyet etkili olduğu görülmüştür.

Literatürde depresyon hastalarında rTMS ve EKT tedavisinin maliyet etkililiğini hesaplayan birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların yüksek frekanslı rTMS tedavisinin ekonomik değerlendirmeleri farklılıklar göstermektedir.

Bu farklılıkların nedeni hangi bakış açısıyla hesaplamaların yapıldığı, ne kadarlık bir süre için maliyetin hesaplandığı, karşılaştırılan teknolojilerin farklılıkları gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilmektedir. Bu nedenle literatürdeki sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Kozel ve arkadaşları tarafından 2004 yılında (Kozel vd., 2004) yapılan ve psikotik olmayan major depresyon hastalarında rTMS ve EKT tedavisinin maliyet etkililiğini araştıran çalışmada bir yıllık maliyet ve QALY değerleri rTMS için toplam 57.845.347\$, 7.514 QALY; EKT için ise sırasıyla 186.359.571\$, 7.793 QALY olarak bulunmuştur. EKT, rTMS'ye göre QALY başına ilave maliyeti 460.031\$'dır. Ödeme istekliliği (willingness to pay) QALY başına 50.000 \$ olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuç olarak; rTMS'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanıma sunulması ile birlikte dirençli depresyon tedavisinde EKT'ye göre önemli bir ekonomik fayda sağlayacağını belirtmiştir.

Vallejo-Torres (Vallejo-Torres vd., 2015) tarafından yapılan çalışmada EKT tedavisi rTMS'den daha az maliyetli ve daha etkili olduğu bulunmuştur. (2014 yılı EKT maliyeti 16.690 €, rTMS maliyeti 16.858 €) ve daha etkili (EKT 0,2137 QALY, rTMS 0,1783 QALY EQ-5D'ye göre ise sırasıyla 0,4253 ve 0,3988 QALY). EKT, QALY başına 30.000 € ödemeye istekli olduğunda TDD tedavisinde en uygun seçenek olarak belirtilmiştir.

Leggett ve arkadaşlarının 2014 yılında hazırladığı rapora göre (Leggett vd., 2014), Sağlık Bakanlığı bakış açısı ile 3-6 aylık dönemler için tedaviye yanıt verme açısından rTMS, EKT'ye göre daha etkili ve daha az maliyetli olarak bulunmuştur (sırasıyla 0,59 ve 0,57 QALY, 952 \$ ve 3.324\$). Tam düzelme için ise EKT'nin daha etkili ancak daha çok maliyetli olduğu belirtilmiştir (rTMS 0,53 ve EKT 0,54 QALY, 952\$ ve 3.324\$). QALY başına maliyet ise 328.325\$'dir.

İran'da 2016 yılında yapılan çalışmada (Ghiasvand vd., 2016) sağlık sistemi bakış açısı ile 7 aylık bir süre için hesaplamalar yapılmıştır. rTMS'nin maliyeti 11.015.000 Riyal (373\$), EKT'nin maliyeti ise 11.742.700 Riyal (397,7\$)'dir.

Tedavi ve bakım için İMEO 1.194.410 Riyal (40,44 \$) olarak bulunmuştur. İran'daki depresyon prevalansı dikkate alındığında rTMS, EKT'den daha az maliyet etkili çıkmıştır.

Ontario ekibi tarafından 2016 yılında yapılan sağlık teknoloji değerlendirmesinde (Health Quality Ontario, 2016b), altı aylık süre için Sağlık Bakanlığı bakış açısı ile karar ağacı modeli kullanılmıştır. rTMS'nin maliyet 5.272 \$ ve etkililiği 0,31 QALY iken EKT'nin maliyeti 5.960\$ ve etkililiği 0,32 QALY olarak hesaplanmıştır. Eğer ödeme istekliliği 37.640,66 \$'dan fazla ise EKT, rTMS'ye göre daha maliyet etkili olarak bulunmuştur.

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı (Zhao vd., 2018) çalışmada, bir yıl için yapılan hesaplamada rTMS, EKT'ye göre daha maliyet etkili bulunmuştur. İMEO, QALY başına maliyet 311.024 Singapur doları (SGD) olup ödeme istekliliği eşiği olan 70.000 SGD değerinin çok üzerinde bulunmuştur. Alt grup analizlerinde de psikotik olmayan depresif hastalarda rTMS'nin EKT tedavisinde daha az maliyetli ve daha etkili olduğu bulunmuştur. Çalışma toplumsal bir bakış açısıyla yapılmıştır.

Fitzgibbon ve arkadaşları tarafından 2020 yılında toplum bakış açısı ile, ömür boyu olarak yapılan çalışmada (Fitzgibbon vd., 2020) Ontario-Kanada'daki rTMS, EKT ve rTMS sonrası EKT tedavilerinin maliyet-fayda analizleri yapılmıştır. rTMS'nin EKT'ye göre maliyeti daha düşük (46.094\$ daha az), etkililiği ise daha yüksek (0,96 QALY daha fazla) bulunmuştur. Hastaların rTMS'yi yan etki ve tolere edilebilirlik açısından EKT'den daha fazla kabul edilebilir görmeleri ömür boyu yapılan maliyet etkililik hesaplamasında daha etkili çıkmasına neden olduğu belirtilmektedir.

Bu tez çalışmasında maliyet hesaplamaları ödeme kurumu bakış açısı ile yapılmıştır. Bu nedenle hasta veya toplum maliyetleri, yaşanan performans kaybı, verimlilik kaybı gibi maliyetler, informal, sosyal maliyetler hesaplamalara dahil edilememiştir. İleride yapılacak çalışmalarda bu boyutların da hesaplama

katılacağı farklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak kognitif yan etkiler, hatırlayamama gibi sıkıntıların bir tedavisinin olmaması nedeniyle EKT ve rTMS'nin daha uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Aynı şekilde uzun vadede maliyet farklılıkları da önemli olmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

SONUÇLAR

Tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 Pandemisi sonrası görülme sıklığı zaten yüksek olan major depresyonun tüm dünyada ve ülkemizdeki sıklığı ve hastalık yükü daha da artış göstermiştir (Santomauro vd., 2021, s. 1706). Sadece hastalar değil, aileler ve sosyal çevre de bu hastalıktan etkilenmektedir (McGirr & Berlim, 2018, s. 486). DSÖ ve ILO'nun en son hazırladığı raporda 580 milyon civarında kişinin depresyon ve anksiyete tanısı aldığı, çalışan nüfusun %15'inin mental hastalık tanısının bulunduğu belirtilmektedir. Bunun sonucunda özellikle depresyon ve anksiyetenin, çalışan kişilerin üretkenliğini azalttığı ve dünya ekonomisine bir trilyon dolar maliyeti olduğu hesaplanmıştır (World Health Organization & International Labour Organization, 2022, s. 3). Bu nedenle genel olarak depresyon tedavisinin ülkelerin ruhsal sağlığı ile ilgili yaptığı planlamalarında yüksek önceliğe sahip olması gerektiği söylenebilir.

Her ne kadar depresyon hastalığının tedavisi için farklı etki mekanizmalarına sahip antidepresan ilaçlar kullanılsa da ilaçların yeterli olmadığı, yan etkiler nedeniyle tedavinin devam edilemediği durumlar da söz konusudur. Böyle durumlarda EKT tedavisi klinik rehberlerde önerilen en iyi tedavi yöntemi olarak belirtilmektedir (Milev vd., 2016, ss. 561–565). Bu çalışmada; depresyon testlerindeki düzelme, tedaviye cevap verme, tam düzelme, tedaviyi yarıda bırakma gibi klinik çıktılar üzerinden rTMS ve EKT tedavisinin karşılaştırılması yapılmıştır.

rTMS tedavisi manyetik alan üzerinden beyindeki elektriksel aktiviteyi uyaran bir cihazdır. İnvaziv yani girişimsel bir yöntem değildir. Uygulama sırasında hastalar uyanık kalmaktadır. Bu nedenle seans sonrasında anestezi alınmadığından ayılma, kendine gelme gibi bir süreç yaşanmamaktadır. Hastalar rTMS tedavi sonrası günlük yaşamlarına geri dönebilmektedir. Hastane yatışı gerektirmemektedir. Kognitif yan etki, çalışmalarda rapor edilmemiştir. rTMS

tedavisine uyum sağlama ve süreklilik EKT'ye göre daha yüksek bulunmuştur (Erdös vd., 2017, s. 38; Ren vd., 2014, s. 182).

EKT tedavisi; elektrik akımı verilerek beyindeki elektriksel uyarımı sağlamaktadır. Bu nedenle beyinde nöbet geçirmeyi tetiklemektedir (Erdös vd., 2017, s. 37). İnvaziv yani girişimsel bir yöntemdir. Yani girişimsel işlemler yapılmaktadır. Kişilerin genel anestezi almaları, tedavi sonrası belli bir dönem hastaneye yatış ve takip edilmeleri gerekmektedir (Erdös vd., 2017, s. 40). Özellikle tedavinin ilk dönemlerinde kognitif yan etkiler görülmektedir. Kişiler hafıza problemleri yaşamaktadır (Erdös vd., 2017, s. 37; NP İstanbul Beyin Hastanesi, 2017, ss. 3–5).

Bu çalışmada, rTMS ve EKT tedavilerinin öncesi ve sonrası HDRS puanları arasındaki fark değerlendirildiğinde standartlaştırılmış ortalama fark EKT tedavisi lehine çıkmıştır. Yani EKT tedavisi sonrası depresyon puanı çok daha fazla düşüş göstermiştir. Tedaviye verilen cevap açısından değerlendirildiğinde de yine sonuçlar EKT lehinedir. Depresyonun tamamen düzeldiğini gösteren tam düzelme hızı analizlerinde de sonuç EKT lehine çıkmıştır. Tedaviyi yarıda bırakma riski ise EKT'de daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürdeki diğer meta analiz çalışmalarında elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Yapılan analizlerde heterojenlik yüksek seviyede çıktığından çalışma sayısının uygun olduğu durumlarda alt grup analizleri ile heterojenliğin nedenleri araştırılmaya çalışılmıştır. Psikotik olmayan hastalarda rTMS ve EKT tedavisinin etkileri HDRS test sonuçları arasındaki fark, tedaviye cevap, tam düzelme açısından değerlendirildiğinde, rTMS ve EKT tedavilerinin etkileri birbirine benzer bulunmuştur. Heterojenliğin de ortadan kalktığı görülmüştür.

rTMS'nin kişi başı bir yıllık ortalama maliyeti 673₺, EKT'nin ise 8.694,9 ₺'dir. rTMS için hesaplanan etkililik 0,85385 QALY, EKT için hesaplanan ise 0,9704 QALY'dir. .EKT ile tedavi olduğunda bir QALY için gereken ilave maliyet 68.827,97 ₺ olarak hesaplanmıştır. Eşik değer dikkate alındığında EKT, rTMS'ye göre daha maliyet etkili bulunmuştur.

Psikotik olmayan kişilerde ise rTMS için hesaplanan etkililik 0,839275 QALY, EKT için hesaplanan ise 0,7926 QALY'dir. rTMS'nin QALY başına maliyeti 801,88₺/QALY iken EKT'nin ise 10.970,1₺/QALY'dir. rTMS tedavisi psikotik olmayan kişilerde EKT'ye göre hem daha etkili hem de maliyeti daha düşüktür, maliyet etkili olarak değerlendirilmektedir.

Türkiye'de rTMS uygulamasının üçüncü basamak harici uygulanmaması ile ilgili bir kısıtlama mevcuttur. 3. basamakta uygulanması için de üç psikiyatrist uzman hekimin tıbbi gerekçe gösteren sağlık kurulu raporu gerekmektedir (Bener vd., 2014, s. 15). Psikotik olmayan depresyon vakalarında rTMS tedavisinin tercih edilmesi için bu tez çalışmasının sonuçları geri ödeme kurumu ve 2.-3. basamak sağlık kurumlarına bilimsel bir kanıt sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; EKT, TDD vakalarında etkili bir tedavi yöntemidir, ancak EKT tedavisi anestezi altında yapılması gereken, kişilerin tedavi sonrası yakından ve hastane ortamında takip edilmesi gereken bir yöntemdir. Uzmanlar, kişilerin erişilebilirlik, ev ve işlerinden uzaklaşma ve damgalanma korkusu ile bu tedaviyi tercih etmediğini belirtmektedir. EKT'nin öncelikli olduğu koopere olamayan, intihar düşüncesi olan psikozlu hastalar haricinde rTMS tedavisinin; antidepresan ilaçlar ile EKT tedavisi arasında alternatif bir tedavi olabileceği söylenebilir.

rTMS'de, seans ihtiyacı EKT'den daha fazla olmakla birlikte kognitif yan etkilerinin olmaması, hastane yatışına gerek olmaması, ev ve iş hayatına devam edilebiliyor olunması gibi durumlar düşünüldüğünde rTMS TDD vakalarında psikotik olmayan hastalar için iyi bir alternatif olduğu söylenebilir. Ayrıca anestezi ihtiyacı olmadığından tedavinin poliklinik hizmeti verilen sağlık kurumlarında çok daha yaygın hale getirilmesi sağlanabilir. Ayrıca, rTMS, EKT'ye göre psikotik olmayan kişilerde maliyet etkili bulunmuştur.

ÖNERİLER

Birçok çalışmada rTMS ve EKT tedavilerinin kısa vadeli sonuçları üzerinde durulmaktadır. Uzun dönem sonuçlara yönelik çok az yayın olması nedeniyle rTMS ve EKT'nin uzun dönem klinik etkileri ve yan etkileri (özellikle kognitif yani bilişsel yan etkiler) üzerine bir analiz yapılamamıştır. Uzun dönem klinik etkilerin incelenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Yapılan klinik çalışmalarda gruptan ayrılan kişilerin de analizlere dahil edildiği "Intention to Treat" analizlerine ve alt grup analiz ihtiyacının yapılabildiği metodoloji olarak benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca tedavi sonrası hastaların günlük yaşantısı veya işe dönmesi, yaşam kalitesi veya daha sonra tekrar depresyon belirtileri gösterme durumları ve sürelerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

Literatürde yer alan çalışmaların örnek büyüklükleri çok az olduğundan, bundan sonra yapılacak yüksek kalitede ve örnek büyüklükleri fazla olan çalışmaların sonuçları meta analizlerdeki etki büyüklüğü analizlerini önemli derecede etkileyebileceği düşünülmektedir. Örneklem sayısı yüksek, sadece major depresyon tanısı alan, tedaviye direnç, tedaviye cevap, tam düzelme gibi tanımların mümkün olduğu kadar benzer olduğu, rTMS ve EKT protokollerinin standartlaştırıldığı, tedavi sonrası yaşam kalitesi gibi çıktıların da değerlendirildiği, sadece kısa dönem değil uzun dönem takiplerin de yapıldığı, hasta memnuniyetini de değerlendiren çalışmalara ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

rTMS ve EKT'nin maliyetleri hesaplanırken sadece ödeme kurumu bakış açısı ile hesaplamalar yapılmıştır. Ancak sosyal maliyetler, cepten harcama gibi birçok maliyet kalemini de dikkate alan maliyet çalışmalarına ihtiyaç vardır. Major depresyon hastalarında kullanılan olasılık değerleri meta analizlere dahil edilen çalışmalar üzerinden hesaplanmıştır. Ancak çalışma sayısı ve örnek sayısının

azlığı düşünülürken bu oranın ileriki dönemde yapılacak çalışmalarla revize edilmesi gerekebileceği söylenebilir.

Çalışmada fayda değerleri, benzer maliyet etkililik hesaplamaları yapılmış uluslararası diğer çalışmalardan alınmıştır. Türkiye'ye ait fayda değerlerinin hesaplanmasına ihtiyaç vardır. Maliyet hesaplamalarında sadece SGK'ya fatura edilen veriler değil aynı zamanda e-nabız üzerinden yapılan işlem ve uygulamalar da dikkate alınarak hesaplamalar yapılmıştır. Türkiye'de SGK'nın ödeme sistemi verileri ile hizmet sunucularından elde edilen hizmet bazlı verilerin (e-nabız gibi) birlikte değerlendirildiği birbirine entegre olmuş sistemlerin oluşturulmasına ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Hem rTMS hem de EKT'nin uzun dönem klinik etkisi ve özellikle kognitif yan etkisine yönelik çalışmaların eksikliği nedeniyle uzun dönem maliyet hesaplamalarının da çalışılması gerektiği söylenebilir.

rTMS ve EKT tedavilerini karşılaştıran Türkçe hiçbir yayın bulunamamıştır. Sadece rTMS ve sahte tedavi, EKT ve sahte tedavi olarak yapılmış çalışmalar mevcuttur. En çok vaka sunumu veya vaka-kontrol çalışmaları yapılmıştır. Bu nedenle de meta analiz çalışmalarına Türkiye'den herhangi bir çalışma dahil edilememiştir. Ülkemizde bu konuya yönelik randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Açikel, C. (2009). Meta-analiz ve Kanıta Dayalı Tıp'taki Yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 19, 164–172.
- Altınbaş, K., & Oral, E. T. (2011). Depresonda Direnci Yordamak: Kimin dirençli olacağını bilebilir miyiz? *Psikiyatride Güncel Dirençli Depresyona Yaklaşım*, 1(3), 202–209.
- Aydemir, Ö. (2011). Tedaviye Dirençli Depresyonda Temel Kavramlar. *Psikiyatride Güncel Dirençli Depresyona Yaklaşım*, 1(3), 189–191.
- Bakioğlu, A., & Göktaş, E. (2018). An educational policy making method: meta analysis. *Medeniyet Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 35–54.
- Balçık, P. Y., & Şahin, B. (2013). Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Etkililik Analizi ve Karar Analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 16(2), 121–134.
- Banta, D. (2009). What is technology assessment? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(SUPPL.S1), 7–9. <https://doi.org/10.1017/S0266462309090333>
- Banta, D., Gibis, B., Schrappe, M., Lühmann, D., Perleth, M., Antes, G., Sawicki, P. T., Busse, R., & Rütger, A. (2006). Health Technology Assessment — Was verbirgt sich dahinter? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49(3), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00103-005-1226-z>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., Adli, M., Benkert, O., Bschor, T., Tadić, A., Holsboer-Trachsler, E., Anderson, I., Baldwin, D., Cookson, J. C., Grunze, H., Katona, C., Paykel, E. S., Tylee, A., Ayuso-Gutierrez, J. L., ... Yamada, K. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Bauer, M., Severus, E., Köhler, S., Whybrow, P. C., Angst, J., & Möller, H. J. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

- guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World Journal of Biological Psychiatry*, 16(2), 76–95. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.1001786>
- Bayram, A., & Tarhan, N. (2017). Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. *Türkiye Klinikleri Transkraniyal Manyetik Uyarım Özel Sayısı*, 10(2), 72–78. <http://dijitalakademi.turkiyeklinikleri.com/flippage/psikiyatri-ozel/10-2/tr-index.html#p=16>
- Beecroft, C. (2016). Health technology assessment. *The University of Sheffield*, 1(3), 1–3. <https://doi.org/10.1108/cgij.2012.24817caa.002>
- Beller, E. M., Glasziou, P. P., Altman, D. G., Hopewell, S., Bastian, H., Chalmers, I., Gøtzsche, P. C., Lasserson, T., & Tovey, D. (2013). PRISMA for Abstracts: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Medicine*, 10(4), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001419>
- Bener, S., Balbay, Y., Delibalta, İ., Kaygusuz, T., Güngör, F., & Kaya, İ. (2014). *Sağlık Uygulama Tebliğindeki 3. Basamak Kısıtlaması Nedeniyle 2. Basamak Sağlık Tesislerince Yapılamayan İşlemler*.
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., Nieto, I., Bellivier, F., Bubrovsky, M., Vaiva, G., Holztmann, J., Bougerol, T., Richieri, R., Lancon, C., Camus, V., Saba, G., Haesbaert, F., D'Amato, T., Charpeaud, T., ... Haffen, E. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 171, 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.020>
- Berlim, M. T., McGirr, A., Rodrigues, N., Tremblay, S., & Martins, R. (2017). Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). Introduction to meta-analysis. İçinde *Leadership and Organizational*

- Outcomes: Meta-Analysis of Empirical Studies*. Wiley, A John Wiley and Sons, Ltd., Publication. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14908-0_2
- Briggs, A., Sculpher, M., & Claxton, C. (2006). *Decision Modeling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press.
- Bulut, H., & Hızlı Sayar, G. (2017). Transkraniyal Manyetik Uyarımın Kısa Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Transkraniyal Manyetik Uyarım Özel Sayısı*, 10(2), 65–71. <http://dijitalakademi.turkiyeklinikleri.com/flippage/psikiyatri-ozel/10-2/tr-index.html#p=1>
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 73–103. <https://doi.org/10.1017/S1461145702002791>
- Çalışkan, Z. (2009). Sağlık Hizmetlerinde Önceliklerin Belirlenmesinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemi Olarak Maliyet-Etkililik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 14(2), 311–332.
- Cameron, A., & Pekarsky, B. (2007). *MSAC Application 1101: Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for major depression*.
- Cesar, J., & Chavoushi, F. (2013). Background Paper 6.15 Depression. İçinde *The World Health Organization*.
- Chang, Y., Phillips, M. R., Guymer, R. H., Thabane, L., Bhandari, M., Chaudhary, V., Wykoff, C. C., Sivaprasad, S., Kaiser, P., Sarraf, D., Bakri, S., Garg, S. J., Singh, R. P., Holz, F. G., & Wong, T. Y. (2022). The 5 min meta-analysis: understanding how to read and interpret a forest plot. *Eye (Basingstoke)*, 36(4), 673–675. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01867-6>
- Chen, J. jun, Zhao, L. bo, Liu, Y. yun, Fan, S. hua, & Xie, P. (2017). Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 320, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.028>
- Dannon, P. N., Dolberg, O. T., Schreiber, S., & Grunhaus, L. (2002). Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals—preliminary report. *Society of Biological*

- Psychiatry*, 51(8), 687–690. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01274-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01274-4)
- Deeks, J. J., & Higgins, J. P. T. (2010). *Statistical algorithms in Review Manager 5 on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration*.
- Dickersin, K. (2017a). Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis, Framing the Questions. *John Hopkins University Web Course*, 1–10. <https://www.coursera.org/learn/systematic-review>
- Dickersin, K. (2017b). Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis, Refining of the Question. *John Hopkins University Web Course*, Lecture 2D. <https://www.coursera.org/learn/systematic-review>
- Doğan, İ., Ünal, A., & ÇANKAYA, M. (2019). Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri. *Fiscaoeconomia*, 3(3), 152–168. <https://doi.org/10.25295/fsecon.2019.03.010>
- Drummond, M. F., Schwartz, J. S., Jönsson, B., Luce, B. R., Neumann, P. J., Siebert, U., & Sullivan, S. D. (2008). Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. İçinde *International Journal of Technology Assessment in Health Care* (C. 24, Sayı 3, ss. 244–258). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0266462308080343>
- Duodecim Current Care Guidelines. (2022). *Depresyon*. <https://www.kaypahoito.fi/en/>
- Eden, J., Levit, L., Berg, A., & Morton, S. (2011). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.17226/13059>
- Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., Landau, S., Purvis, R., Brown, R. G., Howard, R., & Knapp, M. (2007). A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. *American Journal of Psychiatry*, 164, 73–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.1.73>
- Erdös, J., Ibarra-Goyen-Roteta, N., & Gutiérrez-Ibarluzea, I. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. İçinde *Decision Support Document* (C. 107). <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.107>

- Erkmen, H., & Noyan, C. O. (2014). Tedaviye Dirençli Depresyon Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 7(2), 17–24. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-tedaviye-direncli-depresyon-tedavisi-69175.html>
- EUnetHTA. (2015). Comparators & Comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations. İçinde *EUnetHTA JA2* (Sayı February 2013). https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Criteria_WP7-SG3-GL-choice_of_comparator_amend2015.pdf
- EUnetHTA. (2015a). *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness*.
- EUnetHTA. (2015b). Therapeutic Medical Devices. İçinde *EUnetHTA Joint Action 2*. <https://doi.org/10.1097/00004669-198210000-00014>
- EUnetHTA. (2016). HTA Core Model Version 3.0. İçinde *The EUnetHTA JA2* (C. 2). www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2013). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders. İçinde *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-36467-9>
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., Daskalakis, Z. J., & Kulkarni, J. (2009). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 26(3), 229–234. <https://doi.org/10.1002/da.20454>
- Fitzgibbon, K. P., Plett, D., Chan, B. C. F., Hancock-Howard, R., Coyte, P. C., & Blumberger, D. M. (2020). Cost–Utility Analysis of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry*, 65(3), 164–173. <https://doi.org/10.1177/0706743719890167>
- Gaynes, B. N. (2009). Identifying difficult-to-treat depression: Differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(SUPPL. 6), 10–15. <https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.02>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Lloyd, S., Ra, H., Gartlehner, G., Jonas, D., Brode, S., T, S. E., Crotty, K., Viswanathan, M., & Kn, L. (2011). Nonpharmacologic

- Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults. Comparative Effectiveness Review No. 33. İçinde *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., Schneck, C. D., & Silbersweig, D. A. (2010). Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. *APA, May*.
- Ghiasvand, H., Moradi-Joo, M., Abolhassani, N., Ravaghi, H., Raygani, S. M., & Mohabbat-Bahar, S. (2016). Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population : a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MJIRI)*, 30(330), 1–12.
- Grunhaus, L., Dannon, P. N., Schreiber, S., Dolberg, O. H., Amiaz, R., Ziv, R., & Lefkifker, E. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: An open study. *Biological Psychiatry*, 47(4), 314–324. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00254-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00254-1)
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O. T., Polak, D., & Dannon, P. N. (2003). A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 324–331. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01499-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01499-3)
- Gündüz, A. (2018). Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Elektrokonvülf Terapi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 11(1), 45–51.
- Health Quality Ontario. (2016a). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 16(5), 1–66. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608859613>
- Health Quality Ontario. (2016b). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: An Economic Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 16(6), 1–51.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808717/>
- Health Quality Ontario. (2016c). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: OHTAC Recommendation. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 1–5.
- Higgins, J. P., & Green, S. (2008). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series. İçinde J. P. Higgins & S. Green (Ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470712184>
- Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. (2006). *Ulusal Hanehalkı Araştırması 2003* (N. Ünüvar, S. Mollahaliloğlu, N. Yardım, & B. Bora Başara (ed.); 1. baskı). Sağlık Bakanlığı.
- Hızlı Sayar, G., & Karamustafalıoğlu, O. (2017). Depresyon Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Uyarım Uygulama Protokolleri. *Türkiye Klinikleri Transkraniyal Manyetik Uyarım Özel Sayısı*, 10(2), 88–93.
- Hızlı Sayar, G., Tan, Oe., Özten, E., Şalçini, C., & Tarhan, N. (2013). Transkraniyal manyetik uyarım tedavisi sırasında ortaya çıkan nöbet. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 14(3), 287–289. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5455/apd.40638>
- Janicak, P. G., Dowd, S. M., Martis, B., Alam, D., Beedle, D., Krasuski, J., Strong, M. J., Sharma, R., Rosen, C., & Viana, M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: Preliminary results of a randomized trial. *Biological Psychiatry*, 51(8), 659–667. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01354-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01354-3)
- Kallapiran, K., Koo, S., Kirubakaran, R., & Hancock, K. (2015). Review: Effectiveness of mindfulness in improving mental health symptoms of children and adolescents: a meta-analysis. *Child and Adolescent Mental Health*, 20(4), 182–194. <https://doi.org/10.1111/camh.12113>
- Kedzior, K. K., Schuchinsky, M., Gerkensmeier, I., & Loo, C. (2017). Challenges in comparing the acute cognitive outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) vs. electroconvulsive therapy (ECT) in major depression: A systematic review. *Journal of Psychiatric*

- Research*, 91, 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.002>
- Kennedy, S. H., Milev, R., Giacobbe, P., Ramasubbu, R., Lam, R. W., Parikh, S. V., Patten, S. B., & Ravindran, A. V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *Journal of Affective Disorders*, 117(SUPPL. 1), S44–S53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.039>
- Keshtkar, M., Ghanizadeh, A., & Firoozabadi, A. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for the treatment of major depressive disorder, a randomized controlled clinical trial. *Journal of ECT*, 27(4), 310–314. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318221b31c>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA (reprinted)*, 289(23), 3095–3105.
- Kırpınar, İ., & Kırpınar, M. M. (2018). Elektrokonvülfik Terapinin Yan Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Psyciatry-Special Topics*, 11(1), 24–28.
- Kozel, F. A., George, M. S., & Simpson, K. N. (2004). Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS spectrums*, 9(6), 476–482. <https://doi.org/15162090>
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, 4(NOV), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
- Latif, A. A., Nasreldin, M., Kader, A. A., Fathy, H., Moussa, S., Basheer, M., Elsheikh, A., & Madbouly, N. (2020). A randomized study comparing the short-term neurocognitive outcome of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with depression. *Journal of Psychiatric Practice*, 26(1), 23–36. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000436>
- Lawrence, D. W. (2008). What is lost when searching only one literature database for articles relevant to injury prevention and safety promotion? *Injury*

Prevention, 14(6), 401–404.

<http://injuryprevention.bmj.com/content/14/6/401.abstract>

Leggett, L. E., Coward, S., Soril, L., Mackean, G., Lorenzetti, D., & Clement, F. M. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression. İçinde *The Health Technology Assessment Unit*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.015>

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, & Basque Office for Health Technology Assessment. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation For Treatment-Resistant Major Depression. İçinde *EUnetHTA Joint Action 3 WP4 (C. 4)*.

Macaluso, M., & Preskorn, S. H. (2019). *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action* (M. Macaluso & S. H. Preskorn (ed.)). Springer.

Malik, M., Kumari, S., Doumas, S., Afzal, S., & Manalai, P. (2021). Evaluation of the Clinical Effectiveness of High Frequency Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) versus Electroconvulsive Therapy (ECT) in the Treatment-Resistant Depression (TRD). *Journal of Psychiatry and Mental Health*, 6(1), 1–10. <https://doi.org/dx.doi.org/10.16966/2474-7769.140>

Mayo Clinic. (2017). *Depression (major depressive disorder)*. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007?p=1>

McGirr, A., & Berlim, M. T. (2018). Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression: A Systematic Meta-Review of Recent Meta-Analyses. *Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), 485–503. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.009>

Mcgowan, J., Sampson, M., Salzwedel, D. M., Cogo, E., Foerster, V., & Lefebvre, C. (2016). PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 75, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Medical Advisory Secretariat. (2004). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder: An evidence-

- based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 4(7), 1–98.
- Milev, R. V. keywor., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., & Blumberger, D. M. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression: Interventional procedures guidance [IPG542]. İçinde *NICE Guidance*. nice.org.uk/guidance/ipg542
- Neuronetics. (2008). 510(k) Notification for NeuroStar® TMS Therapy System for Major Depressive Disorder. İçinde *Food and Drug Administration*.
- NICE. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. İçinde *NICE Guidance*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg542>
- NICE. (2018). *Step 4: Complex and severe depression in adults* (Sayı April). <https://pathways.nice.org.uk/pathways/depression#path=view%3A/pathways/depression/step-4-complex-and-severe-depression-in-adults.xml&content=view-node%3Anodes-inpatient-care>
- NICE, & NHS. (2007). *Transcranial magnetic stimulation for severe depression*. November.
- NP İstanbul Beyin Hastanesi. (2017). *Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)*.
- Özten, E., & Karamustafalıoğlu, K. O. (2018). Elektrokonvülzif Terapi Endikasyon ve Kontrendikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 11(1), 8–16.
- Pigott, T. D. (2012). Advances in meta-analysis. İçinde G. S. Higgins, JPT (Ed.), *Springer*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-2278-5>
- Poyraz, B. Ç., & Tosun, M. (2018). Eleetrokonvülzif Terapide Etkinlik Mekanizması. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 11(1), 5–7.
- Pridmore, S., Bruno, R., Turnier-Shea, Y., Reid, P., & Rybak, M. (2000). Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3(2), 129–134. <https://doi.org/10.1017/S1461145700001784>

- Rasmussen, K. G. (2008). Electroconvulsive therapy versus transcranial magnetic stimulation for major depression: a review with recommendations for future research. *Acta Neuropsychiatrica*, 20(06), 291–294. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2008.00333.x>
- Ren, J., Li, H., Palaniyappan, L., Liu, H., Wang, J., Li, C., & Rossini, P. M. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 51(3), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.004>
- Rodriguez-Martin, J. L., Barbanoj, J. M., Schlaepfer, T. E., Clos, S. S. C., & Gironelli, A. (2010). Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Review). *Cochrane Library*, 1, 1–62. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003493>.
- Rosa, M. A., Gattaz, W. F., Pascual-Leone, A., Fregni, F., Rosa, M. O., Rumi, D. O., Myczkowski, M., Silva, M. F., Mansur, C., Rigonatti, S. P., Teixeira, M. J., & Marcolin, M. A. (2006). Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: A randomized, single-blind study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 667–676. <https://doi.org/10.1017/S1461145706007127>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2012). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>. Rossi
- Saatçioğlu, Ö., & Tomruk, N. (2011). Dirençli Depresyonda Elektrokonvülfiz Tedavi. *Psikiyatride Güncel Dirençli Depresyona Yaklaşım*, 1(3).
- Sağlık Bakanlığı. (2001). Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yılığ 1996-1999. İçinde *Sağlık Bakanlığı*.
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E.,

- Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Schulze-Rauschenbach, S. C., Harms, U., Schlaepfer, T. E., Maier, W., Falkai, P., & Wagner, M. (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 186(MAY), 410–416. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.410>
- Schutter, D. J. L. G. (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(1), 65–75. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003462>
- Semkovska, M., & McLoughlin, D. M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 68(6), 568–577. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.009>
- Serafini, G., Pompili, M., Belvederi Murri, M., Respino, M., Ghio, L., Girardi, P., Fitzgerald, P. B., & Amore, M. (2015). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology*, 71(3), 125–139. <https://doi.org/10.1159/000381351>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873–884. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Tan, O., & Erol, Z. (2008). *Depresyon*. NP Grup Yayınları.
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at First You Don't Succeed: Sequential Strategies for Antidepressant Nonresponders. *The Journal of clinical psychiatry*, 58(suppl 13), 23–29.

http://www.psychiatrist.com/JCP/article/_layouts/ppp.psych.controls/BinaryViewer.ashx?Article=/JCP/article/Pages/1997/v58s13/v58s1305.aspx&Type=Article

- The UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361, 799–808. [papers2://publication/uuid/CA220FFB-CA93-4D91-B112-1F0AA971F97B](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500000/)
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2017). *Türkiye Sağlık Araştırması 2016 Haber Bülteni* (Sayı 24573).
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2020). *Türkiye Sağlık Araştırması 2019 Haber Bülteni* (Sayı 33661).
- Twose, C. (2017a). Building a High-Quality Search Strategy. *John Hopkins University Web Course*, 1–30.
- Twose, C. (2017b). Finding the Evidence: Searching Principles. *John Hopkins University Web Course*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4270-6.00004-1>
- Twose, C. (2017c). Identifying Key Sources and Techniques. *John Hopkins University Web Course*, 1–27. <https://www.coursera.org/learn/systematic-review>
- Uğur, M. (2018). Elektrokonzülzif Terapinin Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Elektrokonzülzif Terapi Özel Sayısı*, 11(1), 1–4.
- Ünal, B., Ergör, G., Dinç Horasan, G., Kalaça, S., & Sözman, K. (2013). *Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması* (C. 909). www.thsk.gov.tr
- Ünsalver, B. Ö., & Tarhan, N. (2017). Majör Depresyon Tedavisinde Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Transkraniyal Manyetik Uyarım Özel Sayısı*, 10(2), 79–87.
- Vallejo-Torres, L., Castilla, I., González, N., Hunter, R., Serrano-Pérez, P., & Perestelo-Pérez, L. (2015). Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: A decision model. *Psychological Medicine*, 45(7), 1459–1470. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002554>

- Wan, J., Hu, S., Chen, M., Chen, X., Yu, L., Zhang, Y., & Wu, Q. (2011). A control study of sertraline plus RTMS in the treatment of treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychosom. Dis.*, 17(3), 202–204. http://caod.oriprobe.com/articles/27264487/A_control_study_of_sertraline_plus_RTMS_in_the_treatment_of_treatment_.htm
- Wang, X.-M., Yang, D.-B., Yu, Y.-F., Huang, H., & Zhao, X.-Q. (2004). A Controlled Study of the Treatment of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Major Depression. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 8(9), 1770–1771. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L39029446>
- WHO Medical Device Technical Series. (2011). *Health technology assessment of medical devices*. ISBN 978 92 4 150136 1
- World Health Organization. (2014). Constitution of the world health organization. İçinde *Basic Documents* (Sayı Forty-eighth edition, ss. 1–19). <https://doi.org/12571729>
- World Health Organization. (2021). *Depression Fact Sheet*. WHO Web Page. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- World Health Organization, & International Labour Organization. (2022). Mental health at work: Policf Brief. İçinde *Occupational Health*.
- Yagiz, G., Akaras, E., Kubis, H., & Owen, J. A. (2022). The Effects of Resistance Training on Architecture and Volume of the Upper Extremity Muscles : A Systematic Review of Randomised Controlled Trials and applied sciences The Effects of Resistance Training on Architecture and Volume of the Upper Extremity Mu. *Applied Science MDPI*, 12(1593), 1–21. <https://doi.org/10.3390/app12031593>
- Yazıcı, O. (2011). Dirençli Depresyonun Kanıta Dayalı Tedavisi. *Psikiyatride Güncel Dirençli Depresyona Yaklaşım*, 1(3).
- Yiğit, Vahit; Erdem, R. (2014). Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Etkililik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 19(2), 211–236.
- Yiğit, A., & Erdem, R. (2016). Sağlık Teknolojisi Değerlendirme: Kavramsal Bir

Çerçeve. *Journal of Süleyman Demirel University Institute of Social Sciences*, 1(23), 215–249. <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/284477>

Zengin, S. Ü., & Salihoğlu, Z. (2018). Elektrokonzilif Terapi Uygulamalarında Anestezi. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 11(1), 75–79.

Zhao, Y. J., Tor, P. C., Khoo, A. L., Teng, M., Lim, B. P., & Mok, Y. M. (2018). Cost-Effectiveness Modeling of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Compared to Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression in Singapore. *Neuromodulation: Journal Of The International Neuromodulation Society*, 21, 376–382. <https://doi.org/10.1111/ner.12723>

EK 1. ORJİNALLİK RAPORU

 <p>HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU</p>
<p>HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ SAĞLIK YÖNETİMİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA</p> <p style="text-align: right;">Tarih: 14/06/2023</p> <p>Tez Başlığı : Tedaviye Dirençli Major Depresyon Vakalarında rTMS ve EKT Tedavilerinin Maliyet Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Meta-Analiz Çalışması</p> <p>Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 127 sayfalık kısmına ilişkin, 14/06/2023 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda işaretlenmiş filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 6'dır.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- <input checked="" type="checkbox"/> Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç 2- <input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç 3- <input checked="" type="checkbox"/> Alıntılar hariç 4- <input type="checkbox"/> Alıntılar dâhil 5- <input checked="" type="checkbox"/> 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç <p>Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">14.06.2023</p> <p>Adı Soyadı: Berrak BORA BAŞARA</p> <p>Öğrenci No: N09241011</p> <p>Anabilim Dalı: Sağlık Yönetimi</p> <p>Programı: Sağlık Yönetimi</p> <p>Statüsü: <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/> Bütünleşik Dr.</p>
<p><u>DANIŞMAN ONAYI</u></p> <p style="text-align: center;">UYGUNDUR.</p> <p style="text-align: center;">_____ Prof. Dr. İsmet ŞAHİN</p>



**HACETTEPE UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF SOCIAL SCIENCES
Ph.D. DISSERTATION ORIGINALITY REPORT**

**HACETTEPE UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF SOCIAL SCIENCES
HEALTH MANAGEMENT DEPARTMENT**

Date: 14/06/2023

Thesis Title : *Assessment of Cost-Effectiveness of rTMS and ECT Treatments in Treatment-Resistant Major Depression Cases: A Meta-Analysis Study*

According to the originality report obtained by myself/my thesis advisor by using the Turnitin plagiarism detection software and by applying the filtering options checked below on 13/06/2023 for the total of 127 pages including the a) Title Page, b) Introduction, c) Main Chapters, and d) Conclusion sections of my thesis entitled as above, the similarity index of my thesis is 6 %.

Filtering options applied:

1. Approval and Declaration sections excluded
2. Bibliography/Works Cited excluded
3. Quotes excluded
4. Quotes included
5. Match size up to 5 words excluded

I declare that I have carefully read Hacettepe University Graduate School of Social Sciences Guidelines for Obtaining and Using Thesis Originality Reports; that according to the maximum similarity index values specified in the Guidelines, my thesis does not include any form of plagiarism; that in any future detection of possible infringement of the regulations I accept all legal responsibility; and that all the information I have provided is correct to the best of my knowledge.

I respectfully submit this for approval.

14.06.2023

Name Surname: Berrak BORA BAŞARA
Student No: N09241011
Department: Health Management
Program: Health Management
Status: Ph.D. Combined MA/ Ph.D.

ADVISOR APPROVAL

APPROVED.

Prof. Dr. İsmet ŞAHİN

EK 2. ETİK KURUL ONAYI/İZİNİ



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1140

Konu :

28.05.2019

Prof. Dr. İsmet ŞAHİN
Lokman Hekim Üniversitesi
Öğretim Üyesi

Sayın Prof. Dr. ŞAHİN,

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunduğunuz GO 19/599 kayıt numaralı ve "*İlaça Dirençli Major Depresyon Vakalarında Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Uyarım (tTMU/rTMS) Tedavisinin Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi-Meta Analiz Çalışması*" başlıklı proje Kurulumuzun 28.05.2019 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, çalışmanın açık veri tabanlarından bilgi toplanması yolu ile tamamlanacağı görülmüştür. Gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirilecek nitelikte olmayan bu tip çalışmalar Etik Kurulların kapsamı dışında kalmaktadır.

Bu yazı ilgili protokolün etik açıdan incelendiğini belirtmek için Etik Kurul kararı yerine geçmek üzere hazırlanmıştır.

Bilgilerinize rica ederim

Prof. Dr. Nurten AKARSU
Başkan

EK _____ :

Toplantı Katılım Tutanağı

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
28/05/2019 tarih ve 2019/14 no'lu toplantı
KATILIM LİSTESİ

Prof. Dr. A. Nurten AKARSU(Başkan)	
Prof. Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU	
Prof. Dr. Yıldırım SARA	
Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	
Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	
Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	
Prof. Dr. Necdet SAĞLAM	
Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	
Doç. Dr. Gözde GİRGİN	
Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	
Doç. Dr. Can Ebru KURT	
Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	
Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	
Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	
Av. Meltem ONURLU	

EK 3. TARANAN VERİ TABANLARI

Veritabanları:

ERIC, Regional Business News, Teacher Reference Center, MEDLINE, Business Source Complete, Library, Information Science & Technology Abstracts, Academic Search Complete, Newspaper Source Plus, GreenFILE, ULAKBİM Ulusal Veri Tabanları (UVT) - ULAKBİM Turkish National Databases, Dynamed, MasterFILE Complete, European Views of the Americas: 1493 to 1750, Arts & Humanities Citation Index, Science Citation Index, Social Sciences Citation Index, ScienceDirect, Applied Science & Technology Index Retrospective: 1913-1983 (H.W. Wilson), Oxford Scholarship Online, Oxford Handbooks Online, eBook Collection (EBSCOhost), Humanities & Social Sciences Index Retrospective: 1907-1984 (H.W. Wilson), Grove Art Online, Grove Music Online, Scopus®, Oxford Islamic Studies Online, Henry Stewart Talks, HeinOnline, Harvard Library Bibliographic Dataset, Applied Science & Business Periodicals Retrospective: 1913-1983 (H.W. Wilson), Britannica Online, Complementary Index, LexisNexis Academic: Law Reviews, Alexander Street Press, Supplemental Index, Bridgeman Education, Bibliotheksverbund Bayern, JSTOR 19th Century British Pamphlets, Research Starters, AccessScience, Oxford Medicine Online, BioOne Complete, Hacettepe Üniversitesi Kütüphaneleri Kataloğu, Academic OneFile, British Standards Online, eBook Index, ProjectMUSE, Education Index Retrospective: 1929-1983 (H.W. Wilson), OpenDissertations, MathSciNet via EBSCOhost, McGraw-Hill Medical, Cochrane Database of Systematic Reviews, DergiPark, Books at JSTOR, JSTOR Journals, Oxford Scholarly Editions Online, OECD iLibrary, ASTM Compass, BMJ Clinical Evidence, Health Reference Center, Emerald Insight, IEEE Xplore Digital Library, Social Sciences Index Retrospective: 1907-1983 (H.W. Wilson)

Result:

3451

Translations:

depressed	"consciousness disorders"[MeSH Terms] OR ("consciousness"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "consciousness disorders"[All Fields] OR "depressed"[All Fields]
major depressive disorder	"depressive disorder, major"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "major"[All Fields]) OR "major depressive disorder"[All Fields] OR ("major"[All Fields] AND "depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "major depressive disorder"[All Fields] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR ("major"[All Fields] AND "depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields])
magnetic	"magnetics"[MeSH Terms] OR "magnetics"[All Fields] OR "magnetic"[All Fields]
seizure	"seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields]
therapy	"therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]
magnetic field therapy	"magnetic field therapy"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "field"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "magnetic field therapy"[All Fields]
magnetics	"magnetics"[MeSH Terms] OR "magnetics"[All Fields]
brain stimulation	"Brain Stimul"[Journal] OR ("brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "brain stimulation"[All Fields]

Database:

PubMed

User query:

```
((((((((treatment resistan* depressi*) OR treatment-resistan* depressi*) OR therapy-resistan* depress*) OR depression*) OR depressive disorder*) OR depressed) OR mental depressi*) OR major depression*) OR major depressive disorder)) AND (((((((transcranial magnetic stimulation*) OR repetitive transcranial magnetic stimulation*) OR TMS) OR rTMS) OR magnetic seizure therapy) OR magnetic field therapy) OR magnetics) OR magnetic brain stimulation) OR transcranial direct current stimulation*)
```

(treatment resistan* OR treatment-resistan* OR therapy resistan*) AND (depress* OR depress* disorder* or depressive symptoms or major depressive disorder or mental depression or refractory depression* or major depression) AND (transcranial magnetic stimulation or tms or rtms or repetitive transcranial magnetic stimulation or magnetic brain stimulation or magnetic seizure therapy)

[http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&bquery=\(\(treatment+AND+r esistan*\)+OR+treatment-resistan*+OR+\(therapy+AND+resistan*\)\)+AND+\(depress*+OR+\(depress*+AND +disorder*\)\)+OR+\(depressive+AND+symptoms\)+OR+\(major+AND+depressive+ AND+disorder\)+OR+\(mental+AND+depression\)+OR+\(refractory+AND+depressi on*\)+OR+\(major+AND+depression\)\)+AND+\(\(transcranial+AND+magnetic+AND +stimulation\)+OR+tms+OR+rtms+OR+\(repetitive+AND+transcranial+AND+mag netic+AND+stimulation\)+OR+\(magnetic+AND+brain+AND+stimulation\)+OR+\(m agnetic+AND+seizure+AND+therapy\)\)&cli0=FT1&clv0=Y&lang=tr&type=1&site =eds-live&authtype=ip,uid](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&bquery=((treatment+AND+r esistan*)+OR+treatment-resistan*+OR+(therapy+AND+resistan*))+AND+(depress*+OR+(depress*+AND +disorder*))+OR+(depressive+AND+symptoms)+OR+(major+AND+depressive+ AND+disorder)+OR+(mental+AND+depression)+OR+(refractory+AND+depressi on*)+OR+(major+AND+depression))+AND+((transcranial+AND+magnetic+AND +stimulation)+OR+tms+OR+rtms+OR+(repetitive+AND+transcranial+AND+mag netic+AND+stimulation)+OR+(magnetic+AND+brain+AND+stimulation)+OR+(m agnetic+AND+seizure+AND+therapy))&cli0=FT1&clv0=Y&lang=tr&type=1&site =eds-live&authtype=ip,uid)

EK 4. ANAHTAR KELİMELERİN BELİRLENMESİ İÇİN YAPILAN TARAMA

	MESH term	Paper 1	Paper 2	Paper 3	Paper 4	Paper 5	Paper 6	Paper 7	Paper 8	Paper 9
Transcranial Magnetic Stimulation*		X		X	X	X				
Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation			X	X						
TMS/rTMS	X				X	X	X			
TMU/tTMU		X		X						X
Tekrarlayan Transkraniyal /Transkranyal Manyetik Uyarı(m)										X
Transkraniyal Manyetik Uyarım		X		X						
Tekrarlı TMU										
Magnetic seizure therapy/magnetic field therapy					X					
Magnetic brain stimulation							X			
Noninvasive Brain Stimulation	X									
Nonpharmacological interventions				X						
Treatment-resistant	X	X		X						
Treatment resistant		X								
Medication Resistant								X		
Pharmaco-resistant			X							
Therapy-resistant	X									
Refractory depression/s	X					X				
Depression/Depressions		X								
Major depression/Major depression disorder				X			X			
Major depressive disorder					X					
Exp Depressive disorder*/major	X									
Depressed			X							
Severe depression						X				
Mental depression								X		
Major or severe adj3 depress* ti,ab										
Depresyon/Major Depresyon/Depresif Bozukluk										
Dirençli Depresyon/Tedaviye Dirençli Depresyon										
Electroconvulsive therapy/therapies										
EKT					X					
Electroshock therap*					X					
Convulsive therap*		X								
Electric convulsive therap*			X							

EK 5. SAĞLIK BAKANLIĞI VERİLERİNİN KULLANIMI İÇİN MAKAM OLURU YAZISI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü



Sayı : E-95741342-020
Konu : Veri Talebi Hakkında

27.04.2022

GENEL MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Kurumları Yönetimi Ana Bilim Dalı doktora öğrencisi Berrak BORA BAŞARA'nın ilgili dilekçesinde, kişinin tez ve akademik çalışmalarında kullanılmak üzere, dilekçe ekinde belirtilen veri formatında, T.C. kimlik numarası, hastanın kimliğinin tespit edilebileceği hasta numarası, ad, soyadı vb. kişisel bilgileri içermeyecek şekilde veri talebinde bulunulmuş ve söz konusu bilimsel çalışmaların yapılabilmesi için veri kullanım izni talep edilmiştir.

Anılan hususlar çerçevesinde; bahsi geçen bilimsel çalışmaların yapılabilmesi için belirtilen verilerin talep sahibine iletilmesi ve veri kullanım izninin verilmesi hususunu takdir ve tensiplerinize arz ederim.

Dr. Özgür SEZER
Veri Yönetimi Dairesi Başkanı V.

Uygun görüşle arz ederim.
Şahin AYDIN
Sağlık Bilgi Sistemleri
Genel Müdür Yardımcısı V.

OLUR
Dr. Mustafa Mahir ÜLGÜ
Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürü V.

Ek: Dilekçe ve Ekleri (5 Sayfa)

Üniversiteler Mah. 6001. Cad. No: 9 06800 Beştepe, Ankara
Telefon No: 0 (312) 471 83 50
e-Posta: pınar.serdaroglu@saglik.gov.tr İnternet Adresi: <https://sbisgm.saglik.gov.tr>
Kop Adresi: sb@hs01.kop.tr

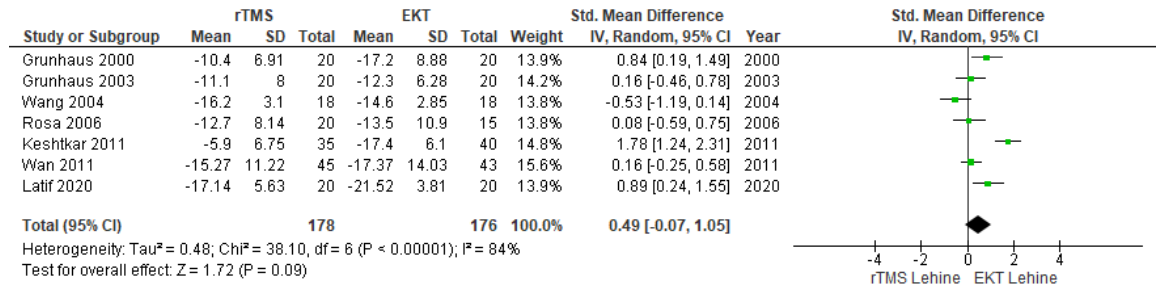
Bilgi için: Pınar SERDAROĞLU

Telefon No: 0 (312) 471 83 50

Belge Doğrulama Kodu: ea3683e8-d584-4026-83e3-9d2bb6faaf62 Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 6. İLAVE META ANALİZ BULGULARI

Şekil. 1 Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (r=0,5)



Şekil 2. Major Depresyon Tedavisinde rTMS ve EKT Yöntemlerinin Psikotik ve Psikotik Olmayan Hastaların HDRS Puanları Üzerindeki Etkisini Karşılaştırmasına İlişkin Meta Analiz Bulguları (r=0,5)

