

KISA BİLDİRİM

Makale No: 81

Majör Depresyon Tedavisinde Yüksek Frekanslı rTMS Uygulamasının Olası Epigenetik Mekanizmaları: Güncel Kanıtlar Üzerine Bir Kısa Bildiri

Potential Epigenetic Mechanisms of High-Frequency rTMS in the Treatment of Major Depression: A Brief Report of Current Evidence

 Büşra TEKE,  Reyhan İLHAN,  Muhammed Taha ESIMERAY,  Mehmet Kemal ARIKAN

Kemal Arıkan Psikiyatri Kliniği, Osmanbey, Şişli, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS), tedaviye dirençli depresyon (TDD) yönetiminde etkinliği klinik çalışmalarla desteklenmiş ve FDA onayı almış invaziv olmayan bir nöromodülasyon yöntemidir. Sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin klinik başarısı bilinmekle birlikte, uzun süreli terapötik etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Sunduğumuz bu kısa bildiride amaç; rTMS'nin antidepresan etkileriyle ilişkilendirilen olası epigenetik modifikasyonlarını (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, mikroRNA) güncel literatür ışığında incelemek ve tedavi yanıtını etkileyebilecek doz-cevap ilişkisini homeostatik plastisite çerçevesinde değerlendirmektir.

Yöntem: PubMed, Web of Science ve Google Scholar veritabanlarında "rTMS", "major depression", "epigenetics", "histone modifications", "DNA methylation", "miRNA" ve "homeostatic plasticity" anahtar kelimeleri çerçevesinde güncel literatürün bir özeti sunulmuştur. Özellikle rTMS'nin sinaptik plastisite üzerindeki moleküler etkilerini inceleyen klinik ve preklinik çalışmalar dâhil edilmiştir.

Bulgular: İncelenen çalışmalar, rTMS'nin yalnızca anlık elektriksel uyarım sağlamakla kalmayıp aynı zamanda nöronal gen ekspresyonunu kalıcı olarak değiştirebilen bir "epigenetik düzenleyici" mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Preklinik çalışmalarda, histon asetilasyonu (örn. CDK5 ve PSD-95 regülasyonu) ve spesifik mikroRNA (örn. miR-146a-5p) değişimlerinin sinaptik plastisiteyi modüle edebildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, rTMS uygulamasında doz-cevap ilişkisinin lineer olmadığı; aşırı uyarımın "homeostatik plastisite" mekanizmalarını tetikleyerek sinaptik duyarlılığı azaltabileceği öne sürülmüştür.

Sonuç: Mevcut bulgular, rTMS'nin sinaptik plastisiteyi epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla yeniden düzenleyerek antidepresan etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Tedavi etkinliğinin artırılması; dozun homeostatik dengeleri gözeterek optimize edilmesine ve tedavi yanıtını öngörebilecek epigenetik biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegre edilmesine bağlıdır. Gelecekteki kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri, bu moleküler ve nörofizyolojik veriler temelinde şekillendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: DNA metilasyonu, epigenetik, histon modifikasyonları, majör depresif bozukluk, nöroplastisite, rTMS

ABSTRACT

Introduction: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is an FDA-approved, non-invasive neuromodulation technique with clinically supported efficacy in the management of treatment-resistant major depressive disorder (TRD). Although the clinical effectiveness of high-frequency rTMS applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is well established, the molecular mechanisms underlying its long-term therapeutic effects remain incompletely understood. The aim of this brief report is to examine the possible epigenetic modifications (DNA methylation, histone modifications, microRNA) associated with the antidepressant effects of rTMS in light of current literature, and to evaluate the dose-response relationship that may affect treatment response within the framework of homeostatic plasticity.

Methods: A summary of current literature from the PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases is presented using the keywords "rTMS", "major depression", "epigenetics", "histone modifications", "DNA methylation", "miRNA", and "homeostatic plasticity". Clinical and preclinical studies specifically investigating the molecular effects of rTMS on synaptic plasticity were included.

Results: The reviewed studies suggest that rTMS may not merely provide transient electrical stimulation but may also operate through an "epigenetic regulatory" mechanism capable of permanently altering neuronal gene expression. In preclinical studies, changes in histone acetylation (e.g., regulation of CDK5 and PSD-95) and specific microRNAs (e.g., miR-146a-5p) have been observed to modulate synaptic plasticity. Furthermore, it has been proposed that the dose-response relationship of rTMS is non-linear; excessive stimulation may activate "homeostatic plasticity" mechanisms, thereby reducing synaptic sensitivity.

Conclusion: Current findings indicate that rTMS may exert an antidepressant effect by reorganizing synaptic plasticity through epigenetic modifications. Enhancing treatment efficacy depends on optimizing the dosage by considering homeostatic balances and integrating epigenetic biomarkers capable of predicting treatment response into clinical practice. Future personalized treatment protocols should be designed based on these molecular and neurophysiological insights.

Keywords: DNA methylation, epigenetics, histone modifications, major depressive disorder, neuroplasticity, rTMS

Cite this article as: Teke B, İlhan R, Esmeray MT, Arıkan MK. Potential Epigenetic Mechanisms of High-Frequency rTMS in the Treatment of Major Depression: A Brief Report of Current Evidence. Arch Neuropsychiatry 2026;63:520-525. doi: 10.29399/npa.29345

Öne Çıkan Noktalar

- rTMS, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarıyla gen ekspresyonunu düzenler.
- MikroRNA değişimleri rTMS'ye bağlı nöroplastisite ile ilişkilidir.
- Cinsiyet temelli epigenetik farklılıklar dikkate alınmalıdır.
- BDNF promotör metilasyonu rTMS'de kilit bir role sahip olabilir.
- Periferik biyobelirteçlerin proxy geçerliliği, klinik yorumu sınırlamaktadır.

GİRİŞ

Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS), beyin korteksine dışarıdan tekrarlayan manyetik uyarılar vererek nöronal aktiviteyi modüle eden, invaziv olmayan bir nörostimülasyon yöntemidir. Özellikle yüksek frekanslı (≥ 5 Hz) rTMS'nin sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) uygulanması, tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında anlamlı klinik iyileşmeler sağlaması nedeniyle 2008 yılında FDA onayı almıştır (1). Standart klinik uygulamada genellikle 10 Hz frekansla, motor eşliğinin %100-120 şiddetinde, günde yaklaşık 3000 atım olacak şekilde 4-6 hafta boyunca sol DLPFC hedeflenir. Bu protokol ile hastaların yaklaşık yarısında %50'den fazla yanıt ve üçte birinde remisyon elde edilebilmektedir (2).

rTMS'nin invaziv olmayışı ve farmakoterapiye göre daha az sistemik yan etki profili, onu dirençli vakalarda elektrokonvulsif terapiye (EKT) önemli bir alternatif haline getirmektedir (3,4). Ancak, rTMS'nin uzun vadeli nörobiyolojik etkilerinin moleküler temeli hâlâ aktif bir araştırma konusudur. Akut etkilerin sinaptik plastisiteyi "Uzun Süreli Potansiyelizasyon" (LTP) benzeri mekanizmalarla modüle edebildiği ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salınımını artırabileceği öne sürülmekle birlikte bu etkilerin kalıcılığını sağlayan hücresel düzenekler karmaşıktır. Güncel veriler, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik mekanizmaların (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar), beyin rTMS tedavisine verdiği uzun süreli adaptif yanıtta kritik rol oynayabileceğine işaret etmektedir (1,5,6).

YÖNTEM

Etik Beyan

Bu kısa bildiri, majör depresyon tedavisinde yüksek frekanslı repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerini inceleyen preklinik ve klinik çalışmalar özetlenmiştir. Bu bildiri etik kurul onayı gerektirmemekte olup, etik kurul muafiyet belgesi alınmıştır (Karar no: 61351342/020-12. Tarih: 03.02.2026).

Literatür Taraması

Literatür taraması PubMed, Web of Science ve Google Scholar veri tabanlarında; "rTMS", "majör depresyon", "epigenetics", "DNA methylation", "histone modification", "microRNA" ve "neuroplasticity" anahtar kelimeleri kullanılarak, Ocak 2000 ile Ocak 2026 tarihleri arasında yayımlanmış çalışmalar odak alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar; konu ilişkisi, yöntemsel yeterlilik ve yayın kalitesi ölçütleri gözetilerek değerlendirilmiş ve dâhil edilecek çalışmalar bu kriterler çerçevesinde seçilmiştir.

Mevcut literatürde konuyla ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü klinik çalışma ve homojen veri bulunmaması nedeniyle bir sistematik derleme

veya meta-analiz yapılamamış; bunun yerine mevcut preklinik ve klinik bulgular niteliksel olarak sentezlenmiştir. Bulgular, kanıt hiyerarşisini gözetmek amacıyla "preklinik" ve "klinik" olarak iki ana kategoride sınıflandırılmıştır. Çalışmalar, içerdiği epigenetik mekanizmaya göre; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlenmesi açısından incelenmiştir. Son olarak, rTMS uygulamalarında doz-cevap ilişkisi ve homeostatik plastisite kavramları, nörobiyolojik mekanizmalar bağlamında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

rTMS'nin epigenetik düzenekler üzerindeki etkilerine ilişkin seçilmiş çalışmaların özeti Tablo 1'de sunulmaktadır.

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, gen promotör bölgelerindeki CpG (sitozin fosfat guanin) dinükleotidlerine metil grubu eklenmesiyle gen ifadesinin genellikle baskılandığı temel bir mekanizmadır (7,8).

Pre-klinik çalışmalar

Hayvan modelleri ve *in vitro* hücre hatları (cell line), rTMS'nin epigenetik düzenleme ve nöroplastisite potansiyeline dair önemli kanıtlar sunmaktadır, rTMS'nin yalnızca geçici elektriksel aktivite uyarmakla kalmayıp, aynı zamanda nöronal gen ekspresyonunun bir düzenleyicisi olarak rol oynayabileceğine işaret etmektedir (9,10).

İnsan nöron benzeri hücre hatları üzerinde yapılan güncel çalışmalar, rTMS uygulamasının hücresel düzeyde sinaptik plastisite mekanizmalarını doğrudan tetikleyebildiğini göstermektedir (9). Hayvan modellerinde ise kronik strese maruz bırakılan kemirgenlerde, stresin hipokampusta BDNF geninin promotör bölgesinde artmış DNA metilasyonu ve kromatin yapısındaki değişikliklerle ilişkili olarak gen ifadesini baskıladığı gösterilmiştir (10). Aynı modellerde rTMS gibi müdahalelerin BDNF ekspresyonunu ve sinaptik plastisite belirteçlerini artırdığı; bu etkinin DNA metilasyonunda yer alan DNMT/HDAC enzim aktiviteleri ve kromatin yeniden düzenlenmesi gibi epigenetik mekanizmalarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (10).

Özellikle BDNF geni üzerindeki epigenetik düzenleme, ilaç ve stimülasyon tedavilerine verilen yanıtın anlaşılmasında kritik bir odak noktası haline gelmiştir (11). Preklinik çalışmalar, BDNF promotörünün birden fazla ekzon içerdiğini ve stres ile antidepresan müdahalelerin ekzon IV başta olmak üzere belirli bölgelerdeki metilasyon profilini tercihli olarak değiştirebildiğini göstermiştir (10,11). Ancak bu bulgular çoğunlukla hayvan modellerinden elde edilmekte olup, insanlarda yapılan çalışmalarda benzer ekzon-spesifik metilasyon değişimlerinin gözlemlenip gözlemlenmediği tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu tutarsızlıkların olası nedenleri arasında tür farklılıkları, dokunun erişilebilirliği (beyin dokusu yerine periferik kan kullanımı) ve rTMS protokolündeki heterojenlik sayılabilir (12).

Bu bulgular, rTMS'nin antidepresan etkisinde stresle bozulan epigenetik düzenin yeniden yapılandırılmasının rol oynayabileceğini düşündürmekte, ancak BDNF promotör metilasyonu üzerindeki doğrudan etkilerin daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalar

İnsan çalışmalarında, rTMS öncesi ve sonrası periferik kan örneklerindeki metilasyon profilleri incelenmiştir. Tedaviye dirençli depresyon hastaları üzerinde yapılan bir epigenetik çalışmada, 36 seanslık rTMS öncesinde genom çapında DNA metilasyon profilleri analiz edilmiştir (7). Çalışmada, tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler arasında nörogelişim (HOXA4, HOXA5), immün yanıt (RUNX1) ve sinaptik fonksiyon (EFNB1) ile ilişkili

Tablo 1. Majör depresyonda yüksek frekanslı rTMS'nin epigenetik etkilerini inceleyen başlıca prelinik ve klinik çalışmaların özeti

Yazar-yıl	Çalışma türü	Örneklem / model	rTMS protokolü	İncelenen epigenetik mekanizma	Temel bulgular	Çalışma açısından önemi
Thomson vd. (2020)	Pre-klinik	İn vitro (insan nöron benzeri hücre hattı)	Genel rTMS uyarımı	DNA metilasyonu / sinaptik plastisite	rTMS, hücresele düzeyde sinaptik plastisite mekanizmalarını doğrudan tetiklemektedir.	rTMS'nin yalnızca elektriksel değil, hücresele düzeyde gen ekspresyonu düzenleyicisi olduğuna dair temel mekanistik kanıt sunar.
Tsankova vd. (2006)	Pre-klinik	Kronik stres kemirgen modeli	Genel antidepresan müdahale	DNA metilasyonu (BDNF promotör bölgesi)	Stresin hipokampusta artırdığı metilasyonu modüle eder, DNMT/HDAC aktivitelele ile kromatin yeniden düzenlenmesini sağlar.	rTMS'nin, stresle bozulan epigenetik düzenin yeniden inşasındaki rolünü ve BDNF üzerindeki etkisini açıklar.
Dahrendorff vd. (2025)	Klinik	TDD hastaları (periferik kan)	36 seans rTMS	Genom çapında DNA metilasyonu (DMR)	Tedaviye yanıt verenlerde HOXA4, HOXA5, RUNX1 ve EFN1 genlerinde farklılaşmış metilasyon bölgeleri saptanmıştır.	Çevresel DNA metilasyon profillerinin rTMS yanıtını öngördürücü birer "epigenetik biyobelirteç" olma potansiyelini klinik düzeyde gösterir.
Etiévant vd. (2015)	Pre-klinik	Fare frontal korteksi	15 Hz rTMS	Histon modifikasyonu (H3 ve H4 asetilasyonu)	CDK5 geninde H3 asetilasyonunu artırırken, PSD-95 geninde H4 asetilasyonunu azaltır. HDAC inhibitörü ile etki kaybolur.	rTMS'nin kromatin yeniden yapılanma (chromatin remodeling) süreçlele üzerinden gen transkripsiyonunu hem aktivasyon hem baskılama yönünde modüle edebildiğini gösterir.
Meneses-San Juan vd. (2023)	Pre-klinik	Kronik stres kemirgen modeli	5 Hz rTMS	Histon modifikasyonu (H3K9 trimetilasyonu, H2B asetilasyonu)	Hipokampus ve frontal kortekste spesifik histon modifikasyonlarını artırarak depresif davranışları azaltır.	rTMS'nin stres kaynaklı uyumsuz (maladaptif) epigenetik imzaları tersine çevirerek nöro-epigenetik dengeyi restore edebileceğini doğrular.
Hobara (2010) & Lopez (2013)	Klinik	Majör depresyon hastaları (PBMC)	Genel antidepresan tedavisi	Histon modifikasyonu (HDAC, H3K27me3)	Hastalarda bozulmuş HDAC ekspresyonu görülmüş; klinik yanıt H3K27me3 azalması ve BDNF artışı ile korele bulunmuştur.	Pre-klinik rTMS-histon verilerinin insanlardaki klinik karşılığı (translasyonel köprü) oluşturur.
Guo vd. (2014)	Pre-klinik	Fokal serebral iskemi sıçan modeli	10 Hz rTMS	miRNA modülasyonu (miR-25)	İskemik dokuda miR-25'i artırarak p57 proteinini baskılar, nöral kök hücre proliferasyonunu ve nörojenezi teşvik eder.	Manyetik uyarımın miR-25 yolağı üzerinden nöral kök hücre çoğalmasını (proliferasyon) ve yapısal plastisiteyi desteklediğini kanıtlar.
Valiulienė vd. (2023)	Klinik	TDD hastaları (Periferik kan)	rTMS tedavisi	miRNA modülasyonu (miR-146a-5p, miR-16-5p, miR-93-5p)	Yanıt verenlerde antienflamatuvar miR-146a-5p artmış; diğlele miRNA'lar semptom azalmasıyla pozitif korelasyon göstermiştir.	rTMS'nin antienflamatuvar (anti-inflammatory) etkilerinin miRNA modülasyonu aracılığıyla translasyonel düzeyde düzenlendiğine işaret eder.

BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör; CDK5: siklin bağımlı kinaz 5; DNA: deoksiribonükleik asit; EFN1:efrin-B1 geni; H2Bac: histon H2B asetilasyonu; H3: histon H3; H3K9me3: histon H3'ün 9. lizin rezidüsünde trimetilasyon; H4: histon H4; HDAC: histon deasetilaz; HOXA4/HOXA5:homeobox A4/A5 genlele; Hz: hertz; LTP: uzun süreli potansiyasyon; miRNA: mikro ribonükleik asit; PSD-95: postsinaptik yoğunluk proteini 95; rTMS: tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarım; RUNX1: runt-related transkripsiyon faktörü 1; TDD: tedaviye dirençli depresyon.

genlerde farklılaşmış metilasyon bölgeleri (DMR) saptanmıştır. Bu bulgular, tedavi öncesi metilasyon profillerinin rTMS yanıtını öngörmeye bir biyobelirteç potansiyeli taşıyabileceğini düşündürmektedir (7).

Histon Modifikasyonu

Kromatin yapısının bir diğlele düzenleyicisi histon proteinlerinin asetilasyonu ve metilasyonudur. Bu epigenetik mekanizmalar, kromatinin yapısını gevşeterek veya sıkılaştırarak gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzeyde aktivasyonunu ya da baskılanmasını sağlar (13).

Pre-klinik çalışmalar

Hayvan modelleri, rTMS'nin histon modifikasyonları üzerindeki etkilerini açıkça ortaya koymaktadır. Fare frontal korteksine uygulanan 15 Hz rTMS'nin, sinaptik plastisitede rol alan CDK5 geninin promotöründe histon H3 asetilasyonunu artırarak gen ekspresyonunu yükselttiği; buna karşılık PSD-95 geninde H4 asetilasyonunu azaltarak baskıladığı gösterilmiştir (1). Önemli bir bulgu olarak, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü verildiğinde rTMS'nin bu etkilerinin ortadan kalktığının gözlemlenmesi,

tedavinin etkinliğinde özgün histon modifikasyonlarının belirleyici bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir (1). Benzer şekilde, kronik stres modelinde 5 Hz rTMS'nin frontal korteks ve hipokampusta histon H3K9 trimetilasyonunu (baskılayıcı bir işaret) ve H2B asetilasyonunu artırdığı, bu değişimlerin depresif davranışların azalmasıyla korele olduğu rapor edilmiştir (6). Bu sonuçlar, rTMS'nin gen transkripsiyonunu hem aktivasyon hem de baskılama yönünde çok yönlü olarak modüle ettiğini kanıtlamaktadır (1).

Klinik çalışmalar

İnsanlarda rTMS uygulamasının histon modifikasyonları üzerindeki doğrudan etkilerini araştıran in vivo klinik çalışmalar, DNA metilasyonu literatürüne kıyasla henüz emekleme aşamasındadır. Yaşayan insan beynindeki kromatin dinamiklerini ölçmenin metodolojik sınırları nedeniyle, mevcut veriler çoğunlukla periferik kan mononükleer hücrelele (PBMC) üzerinden yapılan klinik depresyon çalışmalarına dayanmaktadır. İnsan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, majör depresif bozukluğun PBMC'lerde bozulmuş histon deasetilaz (HDAC) ekspresyon profilleri ile

ilişkili olduğunu göstermiştir (14). Ayrıca, tedaviye verilen olumlu klinik yanıtın, periferik kanda histon H3 lizin 27 trimetilasyonunun (H3K27me3) azalması ve BDNF seviyelerinin artmasıyla doğrudan korele olduğu kanıtlanmıştır (15).

Pre-klinik rTMS modellerinde gözlemlenen HDAC modülasyonu ve spesifik histon asetilasyonu/metilasyonu bulguları bu klinik verilerle sentezlendiğinde; rTMS'nin insanlarda da benzer kromatin yeniden düzenleme mekanizmalarıyla sistemik antidepresan etki gösterebileceği güçlü bir hipotez olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bu hüresel epigenetik adaptasyonların rTMS uygulanan hastalarda doğrudan bir periferik biyobelirteç olarak kanıtlanması için spesifik insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

MikroRNA'lar (miRNA)

Kodlayıcı olmayan küçük RNA molekülleri olan miRNA'lar, mRNA transkripsiyonunu baskılayarak veya mRNA yıkımını tetikleyerek gen ifadesine post-transkripsiyonel düzeyde ince ayar yaparlar (16).

Pre-klinik çalışmalar

Hayvan modellerinde rTMS'nin, nöral iyileşme ve nöroenez süreçlerinde miRNA ekspresyon profillerini anlamlı şekilde değiştirdiği gösterilmiştir. Örneğin, fokal serebral iskemik oluşturulan sıçan modellerinde 10 Hz rTMS uygulamasının iskemik beyin dokusunda miR-25 ekspresyonunu belirgin şekilde artırdığı saptanmıştır (17). miR-25'teki bu artışın, hücre döngüsünü durduran p57 proteinini baskılayarak nöral kök hücre proliferasyonunu ve nöroenez teşvik ettiği bildirilmiştir (17). Bu bulgular, rTMS'nin nöroplastik etkilerinin kısmen miRNA aracılı yollar üzerinden gerçekleşebileceğini destekler niteliktedir. İskemi modelinde elde edilen bu kök hücre proliferasyonu verilerinin, majör depresyonda görülen "azalmış hipokampal nöroenez" tablosunu tersine çeviren mekanizmalarla örtüşebileceği düşünülse de, bu miRNA yollarının spesifik olarak depresyon modellerindeki doğrudan karşılığı hâlâ aktif bir araştırma konusudur.

Klinik çalışmalar

İnsan çalışmalarında, rTMS tedavisinin miRNA profilleri üzerindeki etkileri spesifik olarak tedaviye dirençli depresyon (TDD) hastalarında araştırılmaktadır. Tedaviye dirençli depresyon hastaları üzerinde yapılan

güncel bir çalışmada, rTMS tedavisiyle klinik iyileşme gösteren (tedaviye yanıt veren) grupta, antienflamatuvar etkileriyle bilinen miR-146a-5p düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır (16). Ayrıca aynı çalışmada, periferik kanda ölçülen miR-16-5p ve miR-93-5p düzeylerinin de depresif semptomlardaki azalma ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (16). Bu veriler, spesifik miRNA'ların (özellikle miR-146a-5p) rTMS tedavisinin klinik başarısını öngörmeye ve terapötik etki mekanizmasını açıklamada önemli bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığına işaret etmektedir.

Genel bir değerlendirme yapıldığında, prelinik hayvan modelleri ile klinik insan çalışmalarından elde edilen bulgular, farklı kanıt düzeylerine sahip olsalar da birbirini destekleyen tutarlı bir nöroepigenetik örüntü ortaya koymaktadır. Bu translasyonel tutarlılığın temel nedeni; kromatin yeniden düzenlenmesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik düzenleme ilkelerinin evrimsel olarak yüksek oranda korunmuş olması ve hem kemirgen hem de insan nörobiyolojisinde aynı moleküler prensiplerle işlemesidir (13). Özellikle son yıllarda psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezi ve tedavi mekanizmalarını aydınlatmada epigenetiğin kritik bir önem kazanmasıyla birlikte; hüresel mekanizmaların anlaşılabilirdiği hayvan modelleri ile terapötik biyobelirteçlerin hedeflendiği insan çalışmalarının birbirini tamamlayıcı klinik bir değer taşıdığı giderek daha fazla kabul görmektedir (8).

Doz-Cevap İlişkisi ve Uzun Süreli Protokoller

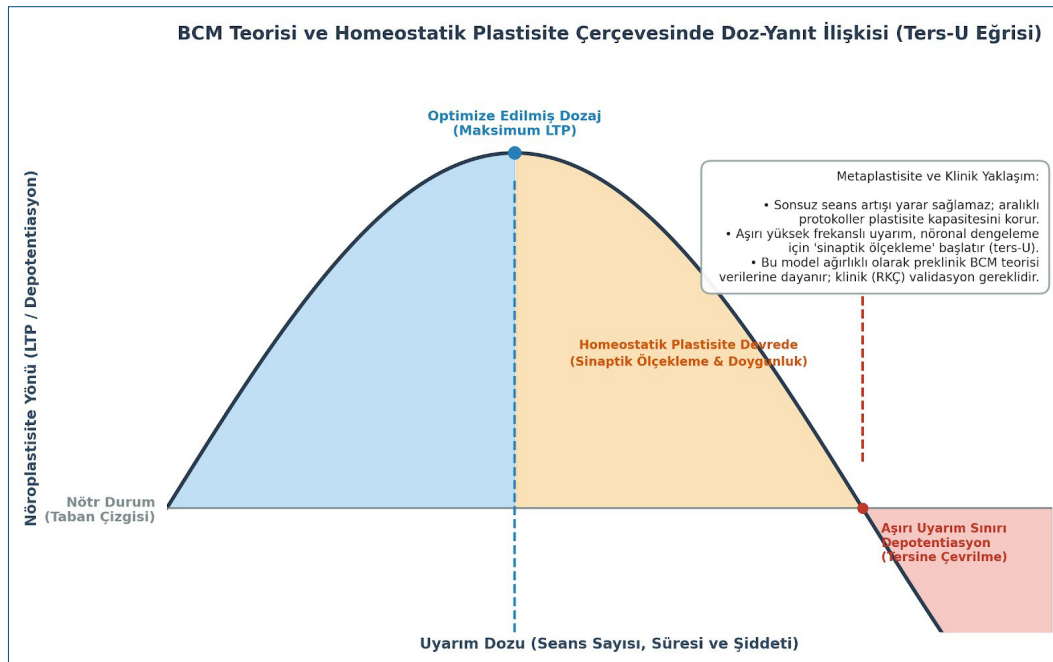
rTMS tedavisinin etkinliği; frekans, şiddet ve seans sayısı gibi parametrelerle yakından ilişkilidir, ancak bu ilişki her zaman lineer değildir (18).

Uyarım Şiddeti

Başka bir hayvan çalışmasında, sıçan hipokampusunda LTP oluşumunun uyarım şiddetine göre "ters-U" şeklinde bir eğri izlediğini göstermiştir (18). Orta şiddette (%100 motor eşiği) en yüksek plastisite elde edilirken, çok düşük veya çok yüksek şiddetlerde (%120 üzeri) etkinlik azalmaktadır (Şekil 1). Bu durum, beyindeki homeostatik plastisite mekanizmalarının aşırı uyarımı sınırlamasıyla açıklanabilir (18).

Homeostatik Plastisite ve Doz Optimizasyonu

Klinik çalışmalarda seans sayısının artırılması genellikle daha iyi yanıtla ilişkilendirilse de nörofizyolojik veriler uyarım süresi ve şiddeti konusunda



Şekil 1. Nöromodülasyonda ters-U doz-yanıt eğrisi [BCM teorisi ve homeostatik plastisite (sinaptik ölçekleme) mekanizmaları temelinde, uyarım dozunun (seans/şiddet) nöroplastisite üzerindeki etkisi. Optimize edilmiş doz maksimum LTP sağlarken, aşırı uyarım doygunluğa ve nihayetinde depotensiyasyona (sinaptik zayıflamaya) yol açar. Metaplastisitenin korunması için sınırsız seans artışı yerine aralıklı protokoller esastır (19)].

dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir. Bir konsensüs raporunda belirtildiği üzere, beyin korteksi aşırı uyarıldığında “homeostatik plastisite” mekanizmalarını devreye sokarak nöronal aktiviteyi dengeleme (sinaptik ölçekleme) eğilimine girer. Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) teorisiyle uyumlu olan bu durum, sürekli ve aşırı yüksek frekanslı uyarımın bir noktadan sonra sinaptik güçlenmeyi (LTP) doygunluğa ulaştırabileceğini veya tersine çevirebileceğini (depotentiasyon) düşündürmektedir. Bu nedenle, sonsuz seans artışı yerine, beynin plastisite kapasitesini (metaplastisite) yönetecek aralıklı protokoller veya optimize edilmiş dozajlar, biyolojik olarak daha sürdürülebilir bir iyileşme sağlayabilir (19). Yine de homeostatik plastisite çerçevesinde tartışılan ‘ters-U’ tipi doz-cevap ilişkisi, büyük ölçüde preklinik verilere ve nörofizyolojik kuramlara (BCM teorisi gibi) dayanmaktadır; bu durumun klinik pratikteki tam karşılığı için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmalara göre, yüksek frekanslı rTMS, majör depresyon tedavisinde sadece elektriksel bir uyarım değil, aynı zamanda “epigenetik bir müdahale” olarak ele alınabileceğini göstermektedir (5). Mevcut literatür, rTMS'nin BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ve sinaptik proteinlerin ekspresyonunu epigenetik modifikasyonlar (metilasyon, histon asetilasyonu, miRNA) yoluyla değiştirebileceğine işaret etmektedir. Bu mekanizmalar, rTMS tedavisinin bitiminden sonra bile devam eden klinik iyileşmenin (remisyonun korunması) biyolojik temelini oluşturabilir (6).

Elde edilen bulgular bütüncül bir perspektifle değerlendirildiğinde, rTMS uyarımının nöronal ağlarda tekil bir yoldan ziyade birbirini tamamlayan epigenetik mekanizmalar aracılığıyla etki gösterdiği düşünülmektedir. Öne sürülen modellerden birine göre; histon modifikasyonları aracılığıyla kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu kolaylaştırabilirken, eş zamanlı olarak değişen miRNA profilleri bu sürecin transkripsiyonel (üretilen mRNA kopyalarının ribozomlarda işlevsel proteinlere dönüştürülmesi) düzeyde ince ayarını yaparak sinaptik plastisiteyi stabilize edebilir (1,6,7,16). DNA metilasyon değişikliklerinin ise bu süreçte gen ekspresyonunun uzun vadeli kalibrasyonuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (6). Bu çok katmanlı epigenetik etkileşimin dinamik yapısı, rTMS'nin neden anlık değil, seanslar ilerledikçe kümülatif bir antidepresan etki gösterdiğini kısmen açıklayabilir.

Klinik Yansımalar ve Kişiselleştirilmiş Tedavi

Tedaviye yanıtın heterojenliği, klinisyenler için en büyük zorluklardan biridir. Tedavi öncesi periferik kanda değerlendirilebilecek epigenetik biyobelirteçlerin (örn. spesifik metilasyon imzaları veya miR-146a-5p düzeyleri), hastanın rTMS'ye yanıt verip vermeyeceğini öngörmeye potansiyel bir araç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (6,15). Örneğin, yüksek enflamatuvar yükü olan ve ilgili miRNA'ları baskılanmış hastalar, standart rTMS protokollerine direnç gösterebilir ve bu hastalarda antienflamatuvar stratejilerle kombine edilmiş rTMS protokolleri düşünülebilir (20,21).

Ayrıca, homeostatik plastisite bulguları, tedavi protokollerinin optimizasyonunu zorunlu kılmaktadır. Otuz seans sonunda tedaviye klinik yanıtı plato çizen hastalarda tedaviye ısrarla devam etmek yerine, aralıklı idame tedavilerine geçmek veya “metaplastisite” prensiplerine (beynin plastisite kapasitesini artırıcı ön uyarımlar) dayalı yeni protokoller geliştirmek daha etkili olabilir.

Cinsiyet Farklılıkları

Majör depresyon ve epigenetik değişkenlerin cinsiyete göre farklılık gösterdiğine ilişkin kanıtlar giderek güçlenmektedir (22,23). Kadınlarda depresyon prevalansının erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat yüksek olduğu bilinmekte; bu farkın kısmen gonadal hormonlarla epigenetik etkileşimler (örn. östrojenin DNA metilasyon enzimlerini ve histon modifikasyon profillerini düzenleyici rolü) aracılığıyla şekillendiği öne

sürülmektedir (24). İncelenen rTMS çalışmalarının büyük bölümü cinsiyet dengesi açısından yeterince raporlanmamış olmakla birlikte, bazı klinik örneklerde kadın katılımcı oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Cinsiyet temelli epigenetik farklılıkların rTMS yanıtını nasıl etkileyebileceği henüz sistematik biçimde araştırılmamıştır; oysa bu bilgi, kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin tasarımı açısından önemli bir boyut oluşturmaktadır. Gelecekteki çalışmaların cinsiyet değişkenini hem biyolojik hem de metodolojik bir faktör olarak ele alması büyük önem taşımaktadır.

Periferik Biyobelirteçlerin Proxy Geçerliliği

Bu çalışmada incelenen klinik çalışmaların büyük bölümü, epigenetik belirteçleri periferik kandan (PBMC, serum) ölçmektedir. Periferik epigenetik belirteçlerin santral sinir sistemindeki değişiklikleri ne ölçüde yansıttığı (“proxy marker geçerliliği”) tartışmalı bir metodolojik sorundur. Bazı çalışmalar, belirli DNA metilasyon ve miRNA değişikliklerinin beyin ile periferik doku arasında korele olabileceğini gösterse de, bu ilişki genlere ve dokulara göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (25). Dolayısıyla, periferik kan biyobelirteçlerinden elde edilen bulguların beyin dokusundaki epigenetik değişikliklerin bir yansıması olarak yorumlanması dikkatli bir epistemik tutum gerektirmektedir. Postmortem beyin dokusu çalışmaları ve gelişmekte olan nöronal ekzozom analizleri bu boşluğu kapatmaya yönelik umut verici yöntemler olarak öne çıkmaktadır; ancak bu alandaki insan verileri henüz sınırlıdır.

Kısıtlılıklar ve Gelecek Yönelimler

Mevcut insan çalışmaları çoğunlukla periferik belirteçlere dayanmaktadır; beyin dokusundaki epigenetik değişimlerin in-vivo görüntülenmesi henüz mümkün değildir. Gelecekteki çalışmaların, rTMS'nin koruyucu etkisinin ne kadar sürdüğünü ve nüks durumlarında epigenetik profilin nasıl değiştiğini izleyen uzun vadeli takip (long-term outcome) araştırmalarına odaklanması büyük önem taşımaktadır (19,26). Bunun yanı sıra, cinsiyet değişkeninin ve BDNF promotörünün ekzon-spesifik metilasyon profillerinin insan örneklerinde sistematik biçimde araştırılması, gelecekteki kişiselleştirilmiş protokol çalışmaları için öncelikli bir metodolojik gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, klasik yüksek frekanslı rTMS, majör depresyon tedavisinde güvenilir ve etkin bir araç olduğu bilinmektedir. Ancak bu çalışmada incelenen preklinik ve klinik çalışmalar sonucunda, rTMS'nin etki mekanizmasının sinaptik plastisiteyi düzenleyen epigenetik değişikliklere (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA regülasyonu) yakından ilişkili olabileceği yorumuna varılmıştır. Tedavinin etkinliğinin artırılması; doza-jin homeostatik dengeleri gözeterek optimize edilmesine ve tedavi yanıtını öngörebilecek epigenetik biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegre edilmesine bağlı olabileceği değerlendirilmektedir. Cinsiyete özgü epigenetik farklılıklar ile periferik biyobelirteçlerin proxy geçerliliğine ilişkin metodolojik sınırlar, gelecekteki araştırmaların öncelikli gündem maddelerini oluşturmaktadır. Nörobilim ve genetiğin kesişimindeki bu gelişmelerin, gelecekte tedaviye dirençli depresyon için daha hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş rTMS protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceği umulmaktadır.

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayı gerektirmemekte olup, etik kurul muafiyet belgesi alınmıştır (Karar no: 61351342/020-12. Tarih: 03.02.2026).

Bilgilendirilmiş Onam: Bu çalışma yalnızca daha önce yayınlanmış literatüre dayandığı ve insan katılımcı veya birincil veri toplama içermediğinden, bilgilendirilmiş onam uygulanabilir değildir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağısız.

Yazar Katkıları: Fikir- BT, MKA; Tasarım- BT, Rİ, MTE; Denetleme- MKA; Kaynaklar- MKA; Malzemeler- MKA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BT; Analiz ve/veya Yorum- BT, Rİ, MTE; Literatür Taraması- BT, Rİ, MTE; Yazıyı Yazan- BT, Rİ, MTE; Eleştirel İnceleme- MKA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Etiévant A, Manta S, Latapy C, Magno LAV, Fecteau S, Beaulieu JM. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces long-lasting changes in protein expression and histone acetylation. *Sci Rep*. 2015;5:16873. [\[Crossref\]](#)
2. Sackeim HA, Aaronson ST, Carpenter LL, Hutton TM, Mina M, Pages K, et al. Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2020;277:65–74. [\[Crossref\]](#)
3. Noda Y, Daskalakis ZJ, Ramos C, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation to maintain treatment response to electroconvulsive therapy in depression: a case series. *Front Psychiatry*. 2013;4:73. [\[Crossref\]](#)
4. Ontario Health (Quality). Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21:1–232.
5. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*. 2017;10:1–18. [\[Crossref\]](#)
6. Meneses-San Juan D, Lamas M, Ramírez-Rodríguez GB. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces depressive-like behaviors, modifies dendritic plasticity, and generates global epigenetic changes in the frontal cortex and hippocampus in a rodent model of chronic stress. *Cells*. 2023;12:2062. [\[Crossref\]](#)
7. Dahrendorff J, Pages K, Currier G, Sarker MH, Graham Z, Louis-Jacques AF, et al. Epigenetic profiles of response to transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression. *BMC Med Genomics*. 2025;18:181. [\[Crossref\]](#)
8. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders -a review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev*. 2020;77:101830. [\[Crossref\]](#)
9. Thomson AC, Kenis G, Tielens S, De Graaf TA, Schuhmann T, Rutten BPF, et al. Transcranial magnetic stimulation-induced plasticity mechanisms: TMS-related gene expression and morphology changes in a human neuron-like cell model. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:528396. [\[Crossref\]](#)
10. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9:519–525. [\[Crossref\]](#)
11. Bouille F, van den Hove DLA, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2012;17:584–596. [\[Crossref\]](#)
12. Ikegame T, Bundo M, Murata Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. *J Hum Genet*. 2013;58:434–438. [\[Crossref\]](#)
13. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav*. 2018;17:e12423. [\[Crossref\]](#)
14. Hobara T, Uchida S, Otsuki K, Matsubara T, Funato H, Matsuo K, et al. Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2010;44:263–270. [\[Crossref\]](#)
15. Lopez JP, Mamdani F, Labonte B, Beaulieu MM, Yang JP, Berlim MT, et al. Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry*. 2013;18:398–399. [\[Crossref\]](#)
16. Valiulienė G, Valiulis V, Zentelyte A, Dapsys K, Germanavicius A, Navakasienė R. Anti-neuroinflammatory microRNA-146a-5p as a potential biomarker for neuronavigation-guided rTMS therapy success in medication resistant depression disorder. *Biomed Pharmacother*. 2023;166:115313. [\[Crossref\]](#)
17. Guo F, Han X, Zhang J, Zhao X, Lou J, Chen H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of MiR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia. *PLoS One*. 2014;9:e109267. [\[Crossref\]](#)
18. Chen S, He X, Wei X, Huang J, Zhang J. After-effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with parameter dependence on long-term potentiation-like plasticity and object recognition memory in rats. *Front Neurosci*. 2023;17:1144480. [\[Crossref\]](#)
19. Karabanov A, Ziemann U, Hamada M, George MS, Quartarone A, Classen J, et al. Consensus paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. *Brain Stimul*. 2015;8:442–454. [\[Crossref\]](#)
20. Rajkumar RP. Immune-inflammatory markers of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a scoping review. *Asian J Psychiatr*. 2024;91:103852. [\[Crossref\]](#)
21. Pedraz-Petrozzi B, Insan S, Spangemacher M, Reinwald J, Lamadé EK, Gilles M, et al. Association between rTMS-induced changes in inflammatory markers and improvement in psychiatric diseases: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2024;23:31. [\[Crossref\]](#)
22. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:303–319. [\[Crossref\]](#)
23. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I, Menard C, Wang J, Tan C, et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med*. 2017;23:1102–1111. [\[Crossref\]](#)
24. McCarthy MM, Auger AP, Bale TL, De Vries GJ, Dunn GA, Forger NG, et al. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci*. 2009;29:12815–12823. [\[Crossref\]](#)
25. Nikolova YS, Hariri AR. Can we observe epigenetic effects on human brain function? *Trends Cogn Sci*. 2015;19:366–373. [\[Crossref\]](#)
26. Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: a review. *Psychiatry Res*. 2018;262:363–372. [\[Crossref\]](#)