

Nöromodülasyon klinik araştırmalarında mevzuat ve etik kurulların yaklaşımı

Beyzanur Kaç



1998 yılında İstanbul, Kartal'da doğdu. 2016 yılında Kartal Anadolu İmam Hatip Lisesinden, 2021 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Odyoloji bölümünden mezun oldu. 2021 yılında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalında başlamış olduğu yüksek lisans programını 2024 yılında tamamladı. Aynı zamanda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

Dr. Mahmut Tokaç



1963 yılında Ordu, Ünye'de doğdu. 1979'da Ünye Lisesi'nden, 1985'te İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji ve Tıp Tarihi bölümünde doktorasını tamamladı. 2002-2003 tarihleri arasında İstanbul 112 Ambulans Komuta Merkezi Başhekimliği, 2003-2009'da Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünde Genel Müdür Yardımcılığı ve Genel Müdürlüğü ile 2009-2013 arasında İstanbul Başakşehir Devlet Hastanesi Başhekimliği görevlerinde bulundu. Dr. Tokaç hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji ve Tıp Tarihi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi ve Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı olarak görev yapmaktadır.

nsanoğlunun bilinenden bilinmeye ulaşma arzusu ve merakının bir sonucu olarak doğan bilim, verili olan bilgileri bir yöntem ışığında ve sebep sonuç ilişkileri kurarak bir araya getirmek ve sistemleştirmek suretiyle yeni bilgi üretme yoludur. Üretilen bilgiler bir yandan insanın hayatı ve tabiatı anlamlandırma çabasına yardımcı olarak zihni fayda bir yandan da insanın hayatını kurtaracak, koruyacak veya kolaylaştıracak yöntem ya da araçların geliştirilmesini sağlayarak pratik faydalara dönüşmektedir. Bu doğrultuda doğrudan insanı ve onun sağlığını konu edinmesi bakımından tıp disiplini ve bu disiplin altında yapılan klinik araştırmalar ayrıca bir kıymeti haizdir. Zira hem beşeriyetin başlangıcından bugüne kadar devam edegelen birikim hem de hızla ilerleyen teknolojinin imkânlarından faydalanarak yapılan deney-gözlem gibi araştırma geliştirme faaliyetleri yoluyla insan yaşamına hayatî müdahalelerde bulunmaya olanak sağlamaktadır.

Öte yandan beşerin içinde az ya da çok yer eden hırs ve tamahkârlık duyguları azımsanamayacak oranda doğruyu çarpıtma, insanları yanıltma

ve gücü dolayısıyla bilgiyi kötüye kullanma potansiyeli doğurmaktadır. Bu durum özellikle tıbbi cihaz, ilaç, tedavi yöntemi veya tıbbi prosedür gibi yeni bir tıbbi yöntemin gönüllüler (insan denekler) üzerinde denenmesi demek olan klinik araştırmaların (1) en az ifade edilen imkân ve yarar potansiyeli kadar zarar ihtimali ve tehlikelerinin de olduğunu akla getirmelidir. Nitekim tüm bu riskler ve yaşanan çok sayıda kötü tecrübeler bu tür araştırmalar için öncelikle uluslararası daha sonra ise yerel ölçekte etik ve yasal birtakım tedbirlerin alınmasını elzem kılmıştır (2, 3). Bu amaçla klinik araştırmaların etik ilkelerine uygunluğunu denetlemek üzere etik kurulları kurulmuş ve araştırma taraflarının (araştırmacı, gönüllüler, etik kurulları vs.) sorumluluklarını belirtip haklarını korumak üzere yasal düzenlemeler yapılmıştır.

Ülkemizde uluslararası anlamda bu amaca yönelik ilk resmî çalışmanın 1993 yılında yürürlüğe giren "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve buna istinaden 1995 yılında yayımlanan ve temellerini Helsinki Bildirgesi'ne dayandıran "İyi Klinik Uygulamaları

Kılavuzu (İKU)" olduğu söylenebilir. Bu kılavuzun amacı "*İnsanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardı*" oluşturmak ve "*Araştırmaya katılan gönüllülerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğu ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence*" vermektir (4). Konuyla ilgili diğer bir düzenleme 1997 yılında Avrupa Konseyi tarafından ortaya konan ve 2003 yılında ülkemiz tarafından da kabul edilen "İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi"dir (5). Bu düzenlemelerle klinik ve bilimsel araştırmalarda tâbi olunması gereken kurallar, takip edilmesi gereken yol ve yöntemler belirtilmiş, bunun yanı sıra araştırmaların gönüllülerinin hak ve çıkarları güvence altına alınmaya çalışılmıştır.

Ülkemizde klinik araştırmaların etik hem de bilimsel ilkelere uygun olarak yürütülmesini sağlamak, insan onuru ve değerini korumak ve bu bağlamda araştırma gönüllülerinin haklarını gözetmek üzere 1993 yılında yürürlüğe giren "İlaç Araştırmaları Hakkında



Yönetmelik” konunun hukuki zeminini oluşturmakla beraber Türkiye’de ilk defa etik kurullarının kurulmasına da ön ayak olmuştur (6-8). 1995 yılında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu’nun yayımlanması da yönetmelik ve etik kurullarına konuyla ilgili yol gösterici bir rol oynamıştır. Ancak zaman içerisinde klinik araştırmalarla ilgili gelinen nokta, yönetmeliği doğan ihtiyaçları karşılayamaz hâle getirmiş ve 2008 yılında yönetmelik “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” adıyla yenilenmiştir (8, 9). Bu tarihten itibaren de Avrupa Birliği’nin ilaçlar ve tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatlarıyla uyumlu olacak şekilde çok defa değişikliğe uğramış ve nihai hâlini 2023 yılında “Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ile almıştır (8, 10).

Türkiye’de klinik araştırmalarla ilgili etik kurulu ve mevzuatla ilgili süreçler hakkında yapılmaya çalışılan kısa özetten anlaşılacağı üzere ülkemizde bu konu çokça tartışılan ve geliştirilmeye çalışılan bir alan olagelmıştır. Zira klinik araştırmalar her ne kadar insan yaşamını kurtarmak, korumak veya iyileştirmek için yapılıyor olsa da bu durum çalışmaların nesnesinin yine insan olduğu gerçeğini değiştirmemektedir. Dolayısıyla insan onurunu ve insani değerleri korumak, gönüllülerin zarar görmemesini sağlamak her zaman için öncelikli olmalıdır. Bu bağlamda çeşitli hastalıklar için tedaviyi amaçlayan veya insanın fiziksel ya da bilişsel yetilerini geliştirmeyi hedefleyen nöro-

modülasyon uygulamalarına yönelik klinik araştırmalarda etik kurulları ve mevzuatın rolü ele alınmaya çalışılacaktır.

Nöromodülasyon Uygulamaları ve Kullanım Alanları

1960’lı yıllardan itibaren bilim camiasının konularından biri olan nöromodülasyon teknikleri teknolojinin sağladığı ileri imkânlar ve konu hakkında yapılan çok sayıdaki bilimsel çalışmaların da etkisiyle son yıllarda oldukça gelişmiştir (11). Elektrik, manyetik ya da kimyasal uyarım yoluyla beyindeki normal nöronal akışı modüle etme prensibiyle çalışan bu beyin uyarım yöntemleri uygulama şekline göre temelde girişimsel olan ya da girişimsel olmayan şeklinde ikiye ayrılmaktadır (12). Dünya ile eş zamanlı olarak ülkemizde de her iki yöntemle ilgili aktif araştırma faaliyetleri yapılmaya devam etmekle birlikte son yıllarda özellikle girişimsel olmayan nöromodülasyon uygulamaları üzerine yoğunlaşıldığı görülmektedir (11).

Nöromodülasyon teknikleri, hem tüm bilişsel ve fiziksel yetilerin merkezi olmak bakımından hayati fonksiyonları haiz hem de düşünme, karar verme, inanç gibi kişiliğin ve ahlaki tutumun belirleyicisi pozisyonundaki bir organ olan beyne müdahalede bulunmaktadır. Bu durum söz konusu uygulamaların çok geniş bir kullanım ve etki alanı olabileceğini göstermekle beraber pek çok etik ve hukuki soruna ve endişeye

Ülkemizde klinik araştırmaların hem etik hem de bilimsel ilkelere uygun olarak yürütülmesini sağlamak, insan onuru ve değerini korumak ve bu bağlamda araştırma gönüllülerinin haklarını gözetmek üzere ilk olarak etik kurullarının oluşturulduğu görülmektedir. Nitekim 1993 yılında yürürlüğe giren “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” konunun hukuki zeminini oluşturmakla beraber Türkiye’de ilk defa etik kurullarının kurulmasına da ön ayak olmuştur.



de sebep olmaktadır. Ancak bununla beraber tıp, teknoloji ve bilim dünyası için çığır aşan mahiyetteki bu teknik ve cihazlarla ilgili gerek araştırma faaliyetleri gerekse çeşitli amaçlar için uygulama faaliyetleri son yıllarda ciddi oranda artmıştır. Tekniklerle ilgili söz konusu kullanım alanlarını temelde üç başlık altında ele almak mümkündür: tedavi amaçlı kullanım, nöro-geliştirme (nöro-enhancement) amaçlı kullanım ve bilimsel araştırma amaçlı kullanım.

Beyin uyarım yöntemlerinin tedavi amaçlı kullanımı özellikle Alzheimer, Parkinson, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni, depresyon, epilepsi gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklar için söz konusu olmaktadır. Bu ve benzeri rahatsızlıkların tedavisi için girişimsel olmayan nöromodülasyon tekniklerinin etkililiği ve güvenilirliğini ortaya koyan çok sayıda araştırma mevcuttur (13-18). Nitekim bu çalışmaların bir sonucu olarak depresyon, OKB ve migren ağrıları için bu cihazların kullanımı FDA tarafından da onaylanmış ve diğer bazı hastalıkların tedavisi içinse A sınıfı kanıtlara ulaşılmıştır (13-15, 19). İfade edilen hastalıkların hâlihazırda başka bir etkili tedavisinin olmadığı da göz önüne alındığında nöromodülasyon cihazları özellikle bu hastalıklardan mustarip kişiler için oldukça hayati olabilmektedir.

Diğer bir kullanım alanı olan nöro-geliştirme faaliyetlerinde ise amaç beyin dikkat, hafıza, algı gibi bilişsel ya da

motor beceriler gibi fiziksel yetilerini güçlendirmek ve geliştirmektir (20). Bu amaçla cihazlar herhangi bir tıbbi endikasyon olmaksızın sağlıklı bireylere uygulanabilmektedir. Dahası yeni teknolojik imkânlarla evde bireysel kullanıma uygun hâle getirilen cihazlar doğrudan kişilerin kendi kendilerine uygulamasını mümkün kılmaktadır (20, 21). Nöro-geliştirme faaliyetleri için etkinliği düşük-orta düzeyde ve kısa süreli olarak tespit edilen cihazların bu alandaki kullanımıyla ilgili henüz bilinmeyen pek çok durum da söz konusudur (20). Örneğin cihazların uzun süreli etkileri veya hedef yetiyle ilgili kullanımın beynin diğer bilişsel fonksiyonlarına etkisi henüz bilinmemektedir (20-22). Hâlihazırda etik açıdan oldukça tartışmalı olan nöro-geliştirme faaliyetleri cihazlar ve etkileriyle ilgili söz konusu belirsizliklerle birlikte değerlendirildiğinde daha da büyük etik ve hukuki sorunlara sebep olmaktadır (20, 22).

Son olarak nöromodülasyon cihazlarının bilimsel araştırma faaliyetlerindeki kullanımına bakıldığında ülkemizdeki en yaygın tercih edilen cihazlar olduğu görülmektedir. Zira cihazların gerek hastalıkların tedavisinde gerekse nöro-geliştirme faaliyetlerindeki etkililiği ve güvenilirliği bu alanlarla ilgili yapılacak çok sayıda araştırma sonucunda elde edilecek verilerle tespit edilebilecektir. Dolayısıyla görece yeni sayılabilecek bu yöntemlerle ilgili pek çok araştırma yapılmış ve artarak yapılmaya devam etmektedir (11, 12, 23-25).

Nöromodülasyon Araştırmalarında Etik Kurulları ve Mevzuatın Pozisyonu

Nöromodülasyon cihazları kullanılarak konuyla ilgili bilimsel araştırmaların yapılması diğer pek çok araştırma faaliyetinde olduğu gibi bazı yasal ve etik düzenlemelerine tâbi olmayı gerektirmektedir. Yapılacak olan çalışmayla ilgili takip edilmesi gereken bu süreç özelde hastane ya da üniversitelerin etik kurulları genelde ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) ve aynı kurumun tıbbi cihaz klinik araştırmalarından sorumlu daire başkanlığı (Tıbbi Cihaz Onaylanmış Kuruluş ve Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı) tarafından düzenlenmektedir. Bu durumda yapılacak araştırma, cihazların tıbbi amaçlı olmayan kullanımına (nöro-geliştirme) yönelik de olsa etkililik veya güvenilirlik tespitine dair olduğu süreç aynı şekilde geçerlidir.

Etik Kurulu Süreçleri

Konuyla ilgili mevcut durum ve işleyişin anlaşılabilmesi için Tokaç ve arkadaşları tarafından 2023 yılında girişimsel olmayan nöromodülasyon uygulamalarına dair bilimsel çalışma yürüten araştırmacılar, bu çalışmalardan en az birine onay vermiş olan yerel etik kurulları ve TİTCK tıbbi cihaz klinik araştırmalarından sorumlu birim yetkilisinin de dâhil edildiği bir çalışma yapılmıştır (26). Bu çalışmada öncelikle söz konusu araştırmaların yapılıp yapılmama-

sına karar veren etik kurullarına, etik kurullarının türü (klinik araştırmalar etik kurulu, girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu vs.), üye sayısı, üyelerin içerisinde nörobilim uzmanı bulunup bulunmadığı gibi sorular yöneltilecek bu kurulların yapısal özellikleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden az sayıdaki etik kurul başkanından söz konusu sorulara verilen yanıtlardan hareketle bu tür araştırmaları inceleyen etik kurulları arasında yapısal anlamda bir birlik ve standardizasyonun olmadığı anlaşılmaktadır.

Nöromodülasyon araştırmaları özelinde ise söz konusu etik kurulların yine farklı ek belgeler talep edebildiği ancak çalışmaya katılan etik kurullarının yarısının tıbbi cihaz formlarını ve CE belgesini ortak olarak talep ettiği görülmüştür. Bu araştırmaların değerlendirilmesindeki mevcut işleyişle ilgili bu farklılıkların yanı sıra olması gereken(ler) konusunda da henüz bir fikir birliğinin oluşmadığı anlaşılmaktadır. Zira katılımcılara yöneltilen “Bu çalışmalar hangi araştırmalar kategorisinde değerlendirilmelidir?” sorusuna bazı katılımcılar Tıbbi Cihaz Araştırmaları şeklinde cevap verirken bazıları ise Klinik Araştırmalar kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Öte yandan yine aynı çalışmada araştırmacıların çoğunun nöromodülasyon cihazlarıyla yaptıkları araştırmaların etik kurul süreçlerinin diğer araştırmaların etik kurulu süreçlerine kıyasla daha zor geçtiğini düşündükleri tespit edilmiştir (26).

TİTCK Tıbbi Cihazlar Klinik Araştırmaları Daire Başkanlığı'nın Yaklaşımı

Tıbbi cihazlar kullanılarak yapılan araştırmalar için ülkemizdeki en üst yasal merci olan TİTCK Tıbbi Cihazlar Klinik Araştırmaları Daire Başkanlığı'na göre nöromodülasyon cihazları kullanılarak yapılacak bilimsel araştırmalarda kullanım amacı fark etmeksizin çalışmanın Tıbbi Cihaz Araştırmaları kapsamında değerlendirilebilmesi için cihazın ilgili alandaki etkililiğinin ya da güvenilirliğinin değerlendirilecek olması yeterlidir ve bu durumda araştırma için TİTCK'den izin alınması gerekmektedir (26). Ayrıca araştırmada kullanılacak cihazın CE belgesinin olmaması durumunda ya da belirlenmiş endikasyonların dışında yeni bir endikasyon çalışmasının yapılması durumunda araştırmaya katılan gönüllü-

lerin sigortalanması gerekmektedir (26). Son olarak TİTCK tarafından nöromodülasyon araştırmalarının etik yönden uygunluğunu değerlendirecek yerel etik kurullarına, kurulun üyeleri arasında nörobilim uzmanı bulunmaması bile, bu tür araştırmalar için bir uzman görüşüne başvurulması tavsiye edilmektedir (26).

Sonuç olarak nöromodülasyon araştırmalarına olur verecek yerel etik kurullarının hem kendi aralarında hem de üst merci olan TİTCK'nin talep ve tavsiyeleri arasında bir uyumsuzluk olduğu görülmektedir. Söz konusu uygulamaların oluşturabileceği etki potansiyeli, riskler ve insanlar üzerinde uygulanacak olması göz önünde bulundurulduğunda bu düzenlemelere bir standart getirilmesi elzem görülmektedir.

Kaynaklar

- 1) Atıcı, E. (2009). Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik üzerine. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35(3), 147-152.
- 2) Terzi, C. (2010). Hekimler geçerli ve güvenilir bilgi için tıbbi literatüre güvenemezler. *Toplum ve Hekim*, 25(5), 346-379.
- 3) Karakaya, H. & Yaman, Ö. R. S. (1994). *Dünyada ve Türkiye'de etik kurullar*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 47(4).
- 4) İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu. T.C Sağlık Bakanlığı. Resmî gazete sayı: 51748, Tarih: 29 Aralık 1995.
- 5) İnsan hakları ve Biyotıp Sözleşmesi. Resmî Gazete sayı: 25311, Tarih: 9 Aralık 2003.
- 6) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. T.C Sağlık Bakanlığı. Resmî gazete sayı: 21480, Tarih: 29 Ocak 1993.
- 7) İlbars, H. (2018). Türkiye'de Klinik Araştırma Etik Kurullarının Yapısı ve Üye Dağılımı. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 4(2), 95-103.
- 8) Uluoğlu, C. (2015). Bilimsel araştırma etik kurulları. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics Law Hist-Special Topics*, 1(3).
- 9) Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. T.C Sağlık Bakanlığı. Resmî gazete sayı: 27089, Tarih: 23 Aralık 2008.
- 10) Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. T.C Sağlık Bakanlığı. Resmî gazete sayı: 32203, Tarih: 27 Mayıs 2023.
- 11) Polat, B., Hanoğlu, L. Demansta denenen nöromodülasyon yöntemleri. *Yener GG, Yılmaz Küsbeci Ö, editörler. Alzheimer Hastalığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.158-68.
- 12) Budak, M., Kardes, F.G., Hanoglu L. Nöral Plastisite ve Nöromodülasyon Uygulamaları. *Türkiye Klin Physiother Rehabil Top*. 2018;4(2):79-88.
- 13) Lefaucheur, J.P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D.H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A.J., Oliviero, A., Padberg, F., Palm, U., Paulus, W., Poulet, E., Quartarone, A., Rachid, F., Rektorová, I., Rossi, S., Sahlsten, H., Scheckmann, M., Szekely, D., Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Erratum in: Clinical Neurophysiology*, 131,1168-1169.

14) Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8.

15) Pereira, L.S., Müller, V.T., da Mota Gomes, M., Rotenberg, A., Fregni, F. (2016). Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior*, 57, 167-176.

16) Berlim, M.T., Van Den Eynde, F., Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 543-551.

17) Liu, Y., Gu, N., Cao, X., Zhu, Y., Wang, J., Smith, R. C., Li, C. (2021). Effects of transcranial electrical stimulation on working memory in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 296, 113656.

18) Fregni, F., El-Hagrassy, M.M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E.M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A.R., Neuromodulation Center Working Group. (2021). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4),256-313.

19) FDA. (2018). Permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder I FDA. (n.d.). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>.

20) Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., ... & Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269-306. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33243615; PMCID: PMC9094636.

21) Wexler, A. (2017). The social context of “do-it-yourself” brain stimulation: neurohackers, biohackers, and lifehackers. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 224.

22) Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., ... & Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology*, 128(9), 1774-1809.

23) Aktürk, T., de Graaf, T. A., Güntekin, B., Hanoğlu, L., & Sack, A. T. (2022). Enhancing memory capacity by experimentally slowing theta frequency oscillations using combined EEG-tACS. *Scientific Reports*, 12(1), 14199.

24) Hanoglu, L., Velioglu, H. A., Hanoglu, T., & Yulug, B. (2023). Neuroimaging-guided transcranial magnetic and direct current stimulation in MCI: toward an individual, effective and disease-modifying treatment. *Clinical EEG and Neuroscience*, 54(1), 82-90. Epub ahead of print.

25) Velioglu, H.A., Hanoglu, L., Bayraktaroglu, Z., Toprak, G., Guler, E.M., Bektay, M.Y., Mutlu-Burnaz, O., Yulug, B. (2021). Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress. *Neurobiology of Learning and Memory*, 180,107410.

26) Tokaç, M., Yıldırım, E., Kaç, B., Oğuz, İ. A., Çelik, S., Hanoğlu, M., ... & Hanoğlu, L. (2023). The Ethical Views of Turkish Researchers and the Ethics Committees on Non-Invasive Brain Stimulation.