

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE TRANSKRANİYAL  
MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALPER ZIBLAK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SELİM TÜMKAYA**

**DENİZLİ-2019**



**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE TRANSKRANİYAL  
MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALPER ZIBLAK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SELİM TÜMKAYA**

**DENİZLİ-2019**

Prof. Dr. Selim TÜMKAYA danışmanlığında Dr. Alper ZIBLAK tarafından yapılan ‘‘Obsesif Kompulsif Bozuklukta Transkranial Manyetik Stimülasyonun Etkinliği’’ başlıklı tez çalışması 23/09/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL

ÜYE

Prof. Dr. M. Murat DEMET

ÜYE

Prof. Dr. Selim TÜMKAYA

Yukarıdaki imzaların adı geçen ğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 21/01/2020

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Çalıőmamın tüm süreçlerinde emeğini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŐCI, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Gülfizar VARMA, Doç. Dr. Ayőe Nur İNCİ KENAR, Öğr. Üyesi Dr. Tuğerçe TOKER UĞURLU'ya, Öğr. Üyesi Dr. Bengü YÜCENS'e eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim.

TMS uygulamaları konusunda sonsuz yardımseverliği ile bana destek olan Psikiyatri Hemşiresi Kıymet SARIÇAY'a, tezimin istatistik çalışmaları konusunda bana destek olan Dr. Hande őENOL'a, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince destek ve anlayıőlarından dolayı hemőirelerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personellerimize teőekkürlerimi sunarım.

Her konuda her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Alper ZIBLAK

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET .....	X
ABSTRACT .....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji .....	4
2.1.4 Etiyoloji .....	4
2.1.5. Tanı.....	11
2.1.6 Eş tanı .....	14
2.1.7 Ayırıcı Tanı .....	14
2.1.8 Prognoz.....	15
2.1.9 Tedavi .....	16
2.1.10 OKB’de Tedaviye Direnç ve Tedaviye Yanıtsızlık.....	18
2.2 Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) .....	18
2.2.1 Tanım.....	18
2.2.2. Tarihçe.....	18
2.2.3 TMS Çalışma Prensibi.....	19

2.2.4 OKB’de TMS’nin Etki Mekanizması .....	23
2.2.5 OKB’de TMS’nin Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar ...	24
2.2.6 TMS ve Diğer Kullanım Alanları .....	26
2.2.7 TMS Tedavisinde Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>
3.1 ÖRNEKLEM .....	29
3.2 ÇALIŞMANIN AŞAMALARI .....	30
3.3 TMS VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ .....	32
3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI .....	34
3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu .....	34
3.4.2 Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ) ..	34
3.4.3 Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) .....	34
3.4.4 Aşırı Değerlenmiş Düşünceler Ölçeği (ADDÖ) .....	35
3.4.5 Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği (BiDÖ) .....	35
3.4.6 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) .....	35
3.4.7 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) .....	36
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	36
3.6 ETİK KOMİSYON ONAYI .....	37
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
4.1 SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER .....	38
4.2 ÇALIŞMA SÜRECİNDE KLİNİK VERİLER .....	39
4.2.1 Grupların Klinik Verilerinin Kendi İçinde Ve İki Grup Arasında Karşılaştırılması .....	39
4.2.2 Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişiminin (%) Süreç İçinde İki Grup Arasında Karşılaştırılması .....	43
4.2.3 Çalışma Sürecinde Yan Etkilerin Değerlendirilmesi .....	47

<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>70</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma Deseni ve Aşamaları .....	31
Şekil 2. TMS Cihazı .....	32
Şekil 3. TMS Uyarım Parametreleri.....	33
Şekil 4. Çalışma Sürecinde Grupların YBOKÖ Toplam Puanlarının Karşılaştırılması .....	45

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Grupların Sosyodemografik Özellikleri.....	38
Tablo 2: Hastaların Kullandığı İlaçlar ve Ortalama Dozları .....	39
Tablo 3: YBOKÖ Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	40
Tablo 4: HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	42
Tablo 5: BİDÖ Ölçeğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	42
Tablo 6: ADDÖ Ölçeğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	43
Tablo 7: YBOKÖ'da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	44
Tablo 8: 4. Haftanın Sonunda YBOKÖ'ye Göre Tedavi Yanıtları .....	44
Tablo 9: HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarındaki Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	46
Tablo 10: BİDÖ'da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	46
Tablo 11: ADDÖ'da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	47
Tablo 12: Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler.....	47

## KISALTMALAR

<b>ADDÖ</b>	Aşırı Değerlenmiş Düşünceler Ölçeği
<b>BaDÖ</b>	Barratt Dürtüsellik Ölçeği
<b>BDT</b>	Bilişsel Davranışçı Psikoterapi
<b>BiDÖ</b>	Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği
<b>COMT</b>	Katekol-O-metil transferaz
<b>EKT</b>	Elektrokonvulsif Tedavi
<b>DBS</b>	Derin Beyin Stimülasyonu
<b>DLPFK</b>	Dorsolateral Prefrontral Korteks
<b>DSM</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
<b>GABA</b>	Gamma Aminobütirik Asit
<b>HAM-A</b>	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
<b>ICD</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases)
<b>İME</b>	İstirahat Motor Eşiği
<b>KSS</b>	Kortikal Sessiz Süre
<b>MAO-A</b>	Monoamin oksidaz A
<b>MOKSL</b>	Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi
<b>MUP</b>	Motor Uyarılmış Potansiyeller
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartik asit
<b>PANDAS</b>	Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>OFK</b>	Orbitofrontal Korteks
<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>SMA</b>	Suplementer Motor Alan
<b>SGI</b>	Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>YBOKÖ</b>	Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
<b>TMS</b>	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

## ÖZET

### Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisinde Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Etkinliği

Dr. Alper ZIBLAK

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanılı hastalarda Transkranyal Manyetik Stimülasyonun (TMS) etkinliğini araştıran çalışmalar son yıllarda giderek artmıştır. Bu çalışmada, dirençli OKB olgularında Orbitofrontal kortekse (OFK) düşük frekanslı ( 1 Hz) TMS uygulamasının obsesif ve kompulsif semptomlar üzerinde etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca bu TMS uygulamasının, depresyon, anksiyete, biriktiricilik ve içgörü üzerine etkinliğine de bakılmıştır. Çalışmaya 34 dirençli OKB tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve çapraz geçişli olarak 2 hafta aktif TMS ve 2 hafta taklit (*sham*) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede; tedavi öncesi (0. hafta), çapraz geçiş aşaması olan çalışma ortasında (2. hafta) ve çalışma sonunda (4.hafta) olmak üzere üç kez mevcut belirtilerin düzeyini değerlendirmek amacıyla Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), semptom çeşitlerini belirlemek için Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği (BiDÖ), içgörüyü değerlendirmek için Aşırı Değerlenmiş Düşünceler Ölçeği (ADDÖ), depresyon şiddetini belirleme amaçlı Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddeti içinse Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) kullanılmıştır. Çalışma süresince hastaların kullanmakta olduğu ilaç tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Sonuç olarak; her iki grubun tüm ölçek ve alt ölçeklerinde iki grup arasında 0. hafta, 2. hafta ve 4.hafta puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grubun tüm ölçek ve alt ölçeklerinde iki grup arasında 0.-2. hafta, 0.-4. hafta ve 2.-4. hafta puanlarının yüzdelik değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

## **ABSTRACT**

### **Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder**

Dr. Alper ZIBLAK

Studies investigating the effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) have increased gradually in recent years. In this study, the effectiveness of low-frequency (1 Hz) TMS on the Orbitofrontal cortex (OFC) in treatment resistant OCD cases was investigated on obsessive and compulsive symptoms. In addition, the effectiveness of this TMS application on depression, anxiety, accumulation and insight was also examined. Thirty-four treatment resistant OCD patients were included in the study. The patients were randomly divided into two groups, 2-week active TMS and 2-week sham TMS were applied as double-blind and cross-over. In clinical evaluation; ; Yale-Brown Obsessive Compulsion Scale (YBOCS), Maudsley Obsessive Compulsive Question List (MOCS), Hoarding Rating Scale (HRS), Overvalued Ideas Scale (OVIS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was used three times: before treatment (week 0), in the middle of the cross-over phase (week 2), and at the end of the study (week 4). During the study, no change was made in the drug treatments used by the patients. As a result; there was no statistically significant difference between the two groups in all scales and subscales of the two groups between the 0 week, 2 week and 4 week scores. In addition, no statistically significant difference was found between the percentage changes of the 0-2 week, 0-4 week, and 2-4 week scores between the two groups in all scales and subscales of both groups.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), genellikle süregelen ve kişinin işlevselliğinde ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olan psikiyatrik bir bozukluktur (1). OKB hastalarında ilk basamak tedavi seçenekleri olan serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) tedavisine, kullanılan doza, süreye ve tedaviye yanıt ölçütündeki farklılıklara bağlı olarak, %40-60 arasında değişen oranlarda yanıt vermektedir (2). İlk basamak tedavileri sonunda hastaların %20-30'unun tedaviye yanıt vermedikleri görülmektedir (3). OKB'de tedavi yanıtı, başlangıçtaki Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanlarında %35 ya da daha fazla azalma olarak tanımlanmaktadır (4).

İlaç tedavisine direnç; ilk basamak tedavisi olan SGİ'leri ile tedavide başarısız olunmasını ifade eder. Tedaviye yanıtızsızlık; biri klomipramin olmak üzere üç farklı SGİ tedavisi, antipsikotikle güçlendirme tedavisi ve BDT'den sonuç alınmadığı durumlar için kullanılır (5). İlk basamak tedavisine dirençli olan olgularda; güçlendirme tedavileri, alternatif tek ilaç tedavileri, damar içi SGİ uygulamaları ve ilaç dışı biyolojik tedavi uygulamaları gündeme gelmektedir. Tedaviye dirençli veya yanıtızsız hastalarda, Elektrokonvulsif tedavi (EKT), Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS), Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ve beyinde stereotaktik lezyon uygulama oluşturma uygulamaları gibi ilaç dışı biyolojik uygulamalar mevcuttur (5).

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS); beyindeki nöronları uyaran invaziv olmayan bir yöntemdir. Hızla değişen manyetik alanlar yoluyla (manyetik indüksiyon), dokularda indüklenen zayıf elektrik akımları uyarıma yol açar. Bu şekilde, ameliyata ya da dışarıdan elektrotların yerleştirilmesine ihtiyaç duyulmaksızın beyin aktivitesi tetiklenebilir ya da düzenlenebilir. Manyetik uyarımın bu şekilde tekrarlayan seanslar halinde yapılmasına ise ‘‘ Tekrarlayan Transkranial Manyetik Stimülasyon’’ (rTMS) adı verilmektedir. TMS özellikle nörolojide tanı ve araştırma açısından kullanılmakla birlikte, rTMS başta tedaviye dirençliye depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır (6).

TMS'nin OKB'de nasıl etki gösterdiği ile ilgili mekanizma henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite, nöromodülasyon, nöromodülatörlerin ve nörotrofik faktörlerin salınımında değişiklikler olarak sıralanabilir (7).

OKB hastalarında tekrarlayıcı TMS kullanılarak yapılan, randomize taklit (sham) kontrollü çalışmalardan, istatistiksel gücün sınırlı olmasına, farklı uygulama bölgelerine ve farklı tedavi protokollerine bağlı olarak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Çalışmalarda ağırlıklı olarak dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) hedeflenmiştir, fakat son yıllarda supplementer motor alan (SMA) ve orbitofrontal kortekse (OFC) uyarım verilen yeni çalışmalar mevcuttur (8-12).

OKB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış SGI ve BDT ile tedavi sonrası prefrontal kortekste, özellikle de OFK'de glukoz metabolizmasındaki hiperaktivitede azalma saptanmıştır (13, 14). Derin beyin uyarımı ile subtamik çekirdeğin uyarılması sonucu başarılı sonuçlar alınması ve OKB tedavisinde diğer bir alternatif olan striatum ve subtamik çekirdeğe nöroşirurjik girişimler sırasında OFK'den erişimin daha kolay olması sebebiyle; OFK, OKB tedavisinde rTMS uygulamaları için hedef alanlardan biri olmuştur (15).

Bu çalışma yeterli doz ve sürede (8 hafta), bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) kullanımına rağmen tedaviye yanıtızsızlık görülen hastaların tedaviye dirençli OKB olarak tanımlandığı; halen en az 8 haftadır başka bir SGI tedavisi ile YBOKÖ %25'den az azalma gözlenen iki hasta grubunda randomize, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sağ orbitofrontal kortekse düşük frekanslı (1 Hz) günde 2 defa toplam 20 Seans aktif TMS ve günde 2 defa toplam 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmasının obsesyon, kompulsiyon, depresyon, anksiyete ve içgörü açısından etkinliği olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk**

#### **2.1.1 Tanım**

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ; saplantı ve/veya zorlantıların görüldüğü, genellikle yineleyici olan, bazen dönemsel şiddetlenme gösteren, kişinin işlevselliğini bozan bir bozukluktur (1).

Obsesyonlar istenmeden gelen, buna bağlı olarak tedirginliğe neden olan, kişinin benliğine yabancı olan (ego distonik) ve yineleyici özellik gösteren tekrarlayan düşünceler, dürtüler (impulslar) veya düşlemler (imgeler) olarak tanımlanır. Kompulsiyonlar ise bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı istem dışı tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemlerdir (1).

Kompulsiyonlar önce obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı azaltmak için yapılır. Daha sonra kompulsiyonlar denetlenemez duruma gelir ve kompulsiyonun kendisi sıkıntıya neden olur.

#### **2.1.2 Tarihçe**

OKB, batı tıbbına Orta Çağ'da girmiştir. İlk kayıtlar 16. YY'da, dine küfür benzeri düşünceleri olan insanların içlerine şeytani ruhların girmiş olduğu şeklindeki yorumlamalara dayanmaktadır (16). Shakespeare, ünlü eserindeki Lady Macbeth kimliğinde suçluluk duygusundan köken alan obsesyon ve el yıkama kompulsiyonlarının ebedi örneklerini vermiştir. İlk kez Esquirol, obsesyon ve kompulsiyonların tanımını yapmıştır. İlk olarak 1866 yılında Morel obsesyon terimini kullanmıştır. Janet fobi, obsesyon ve kompulsiyonlardan oluşan tabloyu "psikastenî" olarak tanımlamıştır. Freud ise, ruhsal neden ve psikodinamik düzeneklerin farklı olduğunu göstererek obsesif kompulsif nevroz ile fobik nevrozu ayrı ele almıştır (17). 1980'de yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM) III. baskısı ile OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara girmiştir (18). 1987'de



güncellenen DSM-III-R’de ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmış ve “obsesif kompulsif nevroz” terimleri ile belirtilmiştir (19). DSM-III ile DSM-IV-TR arasındaki temel farklılık ise kompulsiyonların kavramsallaştırılmasıdır. DSM-III’te kompulsiyonlar davranış olarak değerlendirilirken DSM-IV’te kompulsiyonların hem davranış olabileceği hem de zihinsel aktivite olabileceği eklenmiştir (20). Daha sonra DSM-IV ve DSM-IV-TR’de “Obsesif Kompulsif Bozukluk” terimi ‘Anksiyete Bozuklukları’ başlığı altında sınıflandırılmıştır (21). Obsesif Kompulsif Bozukluk, 2013’te yayımlanan DSM-5’te ise, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı ile Anksiyete Bozukluklarından ayrılmış ve ayrıca sınıflandırılmıştır. DSM-5 ile DSM-IV-TR’de olan farklar ilgili bölümde ayrıntılı anlatılacaktır (22).

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

OKB’nin sıklığı oldukça istikrarlıdır ve genel nüfustaki yaşam boyu prevalansı yüzde 2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, bir yıllık prevalans %1,2, yaşam boyu prevalans %2,3 olarak bildirilmiştir (23). Cilli ve arkadaşlarının 2004 yılında Konya’da yaptıkları genel toplum taramasında OKB’nin bir yıllık prevalansı %3 olarak saptanmıştır (24).

Yetişkinler arasında erkek ve kadınlar açısından etkilenme oranları farklılık göstermemektedir fakat ergenler arasında, erkekler kızlardan daha fazla etkilenmektedir. Erkeklerde başlangıç yaşı (ortalama 19 yaş) kadınlara göre (ortalama 22 yaş) biraz daha erken olsa da, genel olarak başlangıç yaşı 20’dir. Hastaların üçte ikisinde belirtiler 25 yaşında önce ve %15’den azının belirtileri 35 yaşından sonra ortaya çıkar (7).

### **2.1.4 Etiyoloji**

#### **2.1.4.1 Genetik**

Önceleri aile çalışmaları yapılırken son zamanlarda ise genetik yöntemlerle çalışmalar yapılmaktadır. OKB’de ailesel geçiş 1930’lu yıllarda araştırılmaya başlanmıştır (25). Yapılan iki farklı aile çalışmasında OKB’li çocuk ve ergenlerin

birinci derece akrabalarında %20-25 oranında OKB saptamışlardır. Sonuçların yüksek çıkması örneklemin yaş ortalamasının düşük olmasına bağlanmıştır. Çünkü erken başlangıcın daha fazla ailesel yüklülüğe neden olabileceği düşünülmektedir (26, 27). Monozigot ikizlerde OKB için eş hastalanma oranının ise dizigot ikizlerden çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (12). Bununla birlikte üç monozigot ve 9 dizigot ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada çiftlerden hiçbirinde eş hastalanma saptanmamıştır (28). Aile ve ikiz çalışmaları OKB'nin belirli alt gruplarında kalıtımın rol oynadığını göstermektedir. Genetik geçişin olabileceğini göstermekle birlikte, bu genetik özelliğin ne olduğu, geçişte özel bir gen etkisinin olup olmadığını açıklamak açısından yeterli değildir (29). OKB hastaları ile yapılan 2002'de yayımlanan ilk bağlantı (linkage) çalışmasında 9. kromozomun uzun kolunda birden fazla noktada bağlantı bulguları saptanmış, bununla birlikte özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölge üzerinde durulmuştur, 2004'te yapılan başka bir çalışmada ise bu çalışmanın sonuçları desteklenmiştir (30, 31). Klinik gözlemlere göre belirlenen aday genler üzerinde moleküler genetik çalışmalar yapılmaktadır. Serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerle ilgili uzun süredir bilinen klinik kanıtları moleküler genetik düzeyde destekleyen sonuçlar saptanmıştır. 17. Kromozom üzerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) ile, 5HT2A, 5HT2B ve 5-HT1Db reseptörü ile ilgili çalışmalar yapılmış, OKB ile ilişkilerini destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar alınmıştır. Dopamin D4 reseptörünü kodlayan gen (DRD4) ile dopamin transporter geni polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır.  $\mu$  opioid reseptör geni, katekol-O-metil transferaz (COMT) ve monoamin oksidaz A (MAO-A) genleri ile ilgili son dönem çalışmalarda önceki olumlu sonuçların aksine olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (12).

#### **2.1.4.2 Nöroimmünoloji**

Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS), A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında, duygusal dalgalanma, ayrılma anksiyetesi, dikkat bozuklukları ve obsesif kompulsif belirtilerin görüldüğü otoimmün bir hastalıktır (32).

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının yol açtığı romatizmal ateşte, hastaların % 10-30'unda Sydenham koresi gelişmektedir. Sydenham koresi olan çocukların ise %70'den fazlasında, nörolojik belirtiler başlamadan 2-4 hafta önce

obsesif kompulsif belirtilerin başladığı saptanmıştır. Sydenham koresi ve OKB'de orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Obsesyon ve kompulsiyonların, nörolojik bulgular ile benzer yoğunlukta olduğu gösterilmiştir (33).

Bu belirtilerde antibiyotik veya steroid tedavisiyle düzelme göstermesi OKB ve immunoloji arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (34).

### 2.1.4.3 Nöroanatomi

Nörolojik temelli ilk OKB tanımı, Constantin von Economo'nun ağır influenza enfeksiyonları sonrasında bazal ganglionlarda hasar meydana gelen hastalardaki, postensefalitik Parkinson Hastalığı ile ilgili çalışmasından kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda kompulsif özellikte motor tikler ve ritüel benzeri davranışların üzerinde durulmuştur. Bu olgular OKB'de olduğu gibi, kontrol edemedikleri bazı davranışlarda bulunuyorlardı. OKB'de bazal ganglionlarda işlev bozukluğu olduğuna yönelik kanıtlar, nörogörüntüleme çalışmaları, Tourette sendromu, Sydenham koresi, Huntington koresi gibi bazal ganglion patolojileri ile giden nörolojik hastalıklarda OKB arasındaki ilişkileri inceleyen araştırma sonuçlarından sağlanmıştır (35).

OKB'nin nörobiyolojisi ile ilgili olarak 1980'lerden beri yapılan nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular doğrultusunda bir takım modeller önerilmiş olsa da orbito-fronto-subkortikal devre temel bir model olarak kabul edilmiştir (36). Bu modelde, OFK'den başlayıp kaudat nükleus ve ventral striatuma daha sonra internal pallidus aracılığıyla dorsomedial talamusa ve talamustan tekrar OFK'ye geri dönen projeksiyonları içeren bir orbitofrontal döngünün varlığı öne sürülmüştür. Ayrıca bu modelde, OKB'nin, doğrudan (uyarıcı, OFK-striatum-globus pallidus-thalamus-kortikal) ve dolaylı (inhibe edici, DLPFK-striatum-globus pallidus-subtalamik nükleus-kortikal) yollar arasında, nükleus kaudatusta beynin kilitlenmesine ve OFK ile talamus arasında karşılıklı aşırı aktiviteye neden olan bir bozukluktan kaynaklandığı öne sürülmüştür (36).

2000'li yılların başından beri gelişmiş nörogörüntüleme tekniklerinin ve çeşitli paradigmalarda kullanılabilmesi ile birlikte OKB'de orbito-fronto-

striatal devrelerinin dışında kalan beyin bölgelerinin de etkilendiği gösterilmiştir. Menzies ve arkadaşları (2008), OKB için geliştirdikleri gözden geçirilmiş modelde, hastalığın altında yatan patolojinin orbito-fronto-striatal ve amigdala gibi bölgeler ile ilişkili limbik yapılara sınırlı olmadığını iddia etmişlerdir (37). Hastalığın altında yatan patolojide, bilişsel ağları da içeren dorsolateral prefrontal devre olarak düşünülebilecek, özellikle frontal ve parietal bölgelerin daha dorsolateral tarafları gibi bölgelerdeki anormalliklerin de rol oynadığı öne sürülmüştür.

OKB hastalarında yapılan beyin görüntüleme yöntemleriyle de prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamus ve prefrontal yolakta işlev bozukluğu ile ilgili önemli bulgular saptanmaktadır (38). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılarak yapılan çeşitli yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, kaudat çekirdek hacmi ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda OKB'li hastalarda sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior pariyetal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde artış; kuneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (33, 38). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi çalışmalarının çoğunda ise, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste bölgesel beyin aktivitesinde artış, talamusta aktivite artışı olduğu saptanmıştır. Kaudat çekirdekte bölgesel aktivite değişikliği saptanan az sayıda çalışmada mevcuttur (33, 39). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında anterior lateral orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve kaudattaki aktivite artışı daha tutarlı olarak gösterilmiştir (35, 40).

OKB'nin nörobiyolojik modeli ile ilgili olarak önerilmiş olan bir diğer modelde, OKB'nin farklı belirtilerine, bilişsel ve duygusal süreçlerin rol oynadığı fronto-striato-talamik devrelerin farklı bileşenlerinin eşlik ettiği ve OKB'nin tek bir hastalıktan ziyade birbiriyle çakışan çok sayıda sendromun bir spektrumu olarak kavramsallaştırılabileceği öne sürülmüştür (41). Aynı zamanda bu çok boyutlu model kavramı ile nörogörüntüleme çalışmalarının bulguları arasındaki tutarsızlık ve çeşitliliğin de açıklanabileceği öne sürülmüştür.

#### **2.1.4.4. Nörotransmitterlerin Rolü**

## *Serotonin*

Serotonerjik nöronlar, koordine edici ve düzenleyici bir rol oynarlar. Serotonerjik nöronlar, cevap verme latansını yani dürtüselliği düzenlerler, duygudurum ve özsaygıyı dengede tutarlar ve uygunsuz agresyonu bastırarak sosyal davranışları düzenlerler. Ön beyindeki serotonerjik aktivitenin azalması ile huzursuzluk artışı, duygudurumda dalgalanmalar, stresle başa çıkma yetisinde azalma, heyecan arama ve risk alma davranışı görülebilmektedir (42).

OKB'de serotonin hipotezi, serotonin geri alımını inhibe eden antidepresanların ve serotonin agonistlerinin antiobsesyonel etkinliklerinin görülmesiyle birlikte ortaya atılmıştır. OKB belirtilerinin benzer antidepresan etkinliğe sahip olan desipramine yanıt vermezken klomipraminle azalması, ilaç tedavisi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşmesi, serotonin geri alımının OKB'de önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Serotonin hipotezi OKB'yi bütünüyle açıklayabilmek için yeterli değildir. Sorun sadece serotonin işlev bozukluğu olsaydı tüm hastalarda klomipramin ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) belirtileri etkin bir şekilde ortadan kaldırması gerekirdi. Bununla beraber OKB'de sıklıkla kısmi yanıt görülmekte ve hastaların %40'dan fazlası SSRI'ya yeterli yanıt vermemektedir (43, 44). Çalışmalar, OKB'de klomipraminin antiobsesyonel etkisinin, serotonin geri alımını inhibe etme kapasitesine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte tedaviye cevabın BOS'ta 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) değerlerinin azalmasıyla birlikte azaldığını da bildirilmektedir (45). Çeşitli nöroendokrin çalışmalarda 5-HT1 reseptörlerinin OKB'de değişikliğe uğradığı ve 5-HT2c reseptörlerinde de aynı değişikliklerin olabileceği ileri sürülmüştür (46). Bir 5-HT1A reseptör ligandı olan ipsapiron ve MK-212 gibi başka serotonin agonistleri ile benzer sonuçlar elde edilememiştir (47). Bir çalışmada, 5-HT1A reseptörünün OKB oluşumundaki etkisinin az olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bazı farmakolojik ve görüntüleme çalışmaları da 5-HT1D terminal otoreseptörünün önemini vurgulamaktadır (48). OKB ile ilgili hayvan modellerinde 5-HT2c reseptörleri silinmiş farelerde kompulsif davranışların oluştuğu gözlenmiştir (49). Oral yoldan selektif olmayan serotonin agonisti meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) verildiğinde OKB semptomlarının

alevlendiği, bu alevlenmenin klomipramin gibi serotonin geri alım inhibitörleri tarafından önlendiği de gösterilmiştir (50). Özetle, OKB'de serotoninin rolü çok karmaşıktır ve yalnızca serotonerjik sistemin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesinden söz etmek yanlış olacaktır. Ayrıca serotonerjik disregülasyon, tek başına OKB'nin tüm nörokimyasını açıklamaya yetmemektedir. Serotonerjik sistemin diğer disfonksiyonel nörotransmitter sistemlerini modüle etmesi veya kompanse etmesi de olasıdır (50).

### ***Dopamin***

Dopamin, fronto-subkortikal devrelerin modülatör nörotransmitterlerinden birisidir. Dopaminerjik ağların bir kısmı, substansia nigradan kaudat nükleus ve putamene uzanırken, bir kısmı da ventral tegmental alandan amigdala, nükleus akkumbens ve anterior singulat kortekse uzanır (51). Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalar, amfetamin, bromokriptin, apomorfin ve l-dopa gibi dopamin agonisti ilaçların verilmesiyle dopaminerjik aktivitenin artışına bağlı olarak kalıplaşmış davranışlara neden olduğunu göstermiştir. Seçici bir D2 / 3 reseptör agonisti olan *quinpirole* ile tedavi edilen sıçanlarda tekrarlayan kontrol davranışı geliştii için D2 reseptörlerinin OKB semptomları ile olan ilişkisi ilgi çekici görünmektedir (49). Tedaviye dirençli OKB hastalarında, tedaviye eklenen dopamin antagonistleri ile elde edilen olumlu sonuçlar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda amfetamin tedavisini takiben ortaya çıkan kompulsiyon benzeri davranışlar dopaminin OKB etyolojisindeki rolünü ortaya koymaktadır (52).

### ***Glutamat***

OKB'de serotonin ve glutamat etkileşiminin normal olmadığı hipotezi ilk kez 1998 yılında öne sürülmüştür. Kortikostriatal glutamatın, kaudat çekirdekte serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların da glutamaterjik aşırımda rol aldığı düşünölmektedir (53). Çeşitli beyin bölgelerinde glutamaterjik uyarımın artırıldığı hayvan deneylerinde OKB benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) değerlendirmeleri yapılan çalışmalarda ise striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve serotonerjik ilaçlarla bu artışın normale döndüğu saptanmıştır (54). Glutamaterjik N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör 2B alt ünitesi -NR2B- geni olan GRIN2B ile OKB arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir

(55). Orbitofrontal korteksten kaudat çekirdeğe uzanan glutamaterjik projeksiyon alanı olan internal kapsülün ön boynuzunda yapılan lezyon oluşturulması sonrasında, tedaviye dirençli OKB olgularında iyileşme saptanmıştır. Bu sebeple orbitofrontal kortekste serotonerjik otoresseptörlerin duyarsızlaşması için uzun süre gerektiğinden, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik bir ilacın hızlı yanıt sağlayabileceği düşünülmüştür. Otoresseptör özelliği bulunan metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir (56). OKB hastalarında aşırı glutamaterjik etkinlik olduğuna dair en doğrudan kanıt, BOS'ta glutamat düzeylerinin artmış bulunmasıyla elde edilmiştir (57).

#### **2.1.4.5. OKB'nin Psikanalitik Kuramı**

Psikodinamik kurama göre OKB belirtileri, bastırılmış bilinçdışı dürtülerin sonucu olarak ortaya çıkarlar. Bastırılan bu dürtülerin yarattığı anksiyete sonucu ödipal dönemden yoğun ambivalans duygularıyla ilişkili anal döneme regrese olunmaktadır (58). OKB'nin temel özellikleri olan obsesyonların ve kompulsiyonların bazılarının bilinçdışı dürtülerin örtük ve çarpıtılmış ikameleri; bazılarının süpergonun dürtülere karşı tehditleri; bazılarının ise bu ikisi arasındaki çatışmayı ifade ettikleri belirtilmiştir. Psikanalitik teori saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmada kullanılan üç temel savunma düzeneğini ön plana çıkarmaktadır: yalıtma (izolasyon), yapboz (undoing) ve karşıt tepki oluşturma (reaksiyon formasyon). Yalıtma yoluyla dürtünün duygusal bileşiminden ayrılması ve salt düşünce içeriği ile bilinç düzeyinde tutulması söz konusudur. Yap-boz yoluyla kompulsif nitelik taşıyan eylemin bir ikincisi yoluyla iptal edilmesi ve bu tür eylemler yoluyla kişinin egoyu tehdit eden, korkutucu obsesif düşüncelerden kurtulması ve egonun bu dürtüleri yok sayabilmesi söz konusu olur. Karşıt tepki oluşturmada dürtülerin tehdidi altında ego sanki bunlar süregenmişçesine her an tehlikeye karşı hazırlıklı olunan bir tutum geliştirir. Bu tutum genellikle dürtüsel içeriğin tam tersi yönünde oluşabilir. Bu şekilde ortadan kalkan tutumun zarar veren ya da moral açıdan kabul edilmeyen içeriği bilinçdışında tutulmaktayken, bilinç alanında bu dürtüsel içeriğin tersi yer alır. Kirlilik dürtülerine karşın bilinçdışı alanda bu dürtüler varlıklarını sürdürürken bilinç düzeyinde kişinin aşırı temiz olmaya yönelmesi, kirlenme obsesyonları ile sonucunda gelişen temizlenmeye yönelik kompulsif eylemler gelişebilmektedir (58).

#### **2.1.4.6. Bilişsel ve Davranışçı Kuram**

Mowrer'in iki aşamalı kuramı, bilişsel-davranışçı modeller, Salkovskis'in abartılı sorumluluk modeli ve Rachman'ın anlamın yanlış yorumlanması kuramı gibi kuramlar mevcuttur (2). Mowrer'in korkunun kazanılması ve sürdürülmesini açıklayan iki aşamalı kuramı fobik bozukluklar ve OKB'de uygulanmaktadır. Bu kurama göre obsesyonlar anksiyete uyandıran koşullu yanıtlar, kompulsiyonlar ise anksiyeteyi gidermek için öğrenilmiş ve anksiyetenin azalmasıyla da pekiştirilmiş eylemlerdir. Yani aslında obsesif düşüncenin kökeni normal olan zorlayıcı düşüncelerde yer alır. Ve bu düşünceler genel popülasyonun %90'ında vardır. Normal zorlayıcı düşünceler ile klinik obsesyonlar arasındaki fark ise OKB hastalarının bu düşünceleri zarardan ve zararın önlenmesinden sorumlu olduklarına dair yorumlamalarıdır (2, 59). Kişi, obsesyonel düşünceye bağlı sıkıntının, belirli bir eylem ile azaldığını fark ettiğinde kompulsiyonlar şeklindeki aktif kaçınmalar sıkıntıyı kontrol etmek üzere gelişir. Salkovskis'in abartılı sorumluluk modelinde normal zorlayıcı düşünce ile obsesyon arasındaki fark, düşüncenin oluşumu, içeriği ya da kontrol edilemezliği değildir. Zorlayıcı düşüncenin değerlendirilme ve yorumlanma şeklidir. Zorlayıcı düşünce ilk ortaya çıktığında yansızdır. Eğer düşünce yüksek kişisel sorumluluk ve anlam ifade edecek şekilde yorumlanırsa, obsesif olma potansiyeli taşır (59). Rachman'ın anlamın yanlış yorumlanması kuramı da zorlayıcı düşüncenin değerlendirilmesi veya yorumlanmasına dayanır. Ancak Rachman, intruzif düşüncelerle ilgili yanlış yorumların artmış sorumluluk inancıyla sınırlandırılmayacağını söylemiştir. Düşüncelere kişisel anlamlılık katmanın, düşünceleri tehditkâr görmenin, felaketleştirici yorumlamanın katkıları olduğunu belirtmiştir (60).

#### **2.1.5. Tanı**

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleri kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR kullanılmaktayken 2013'te DSM-5 yayımlanmıştır. DSM-5'te ise Obsesif Kompulsif Bozukluk, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı ile Anksiyete Bozuklukları'ndan ayrılmış ve ayrıca sınıflandırılmıştır.



DSM-IV-TR ile DSM-5'teki başlıca diğer değişiklikler ise şunlardır:  
DSM-IV-TR'deki A tanı ölçütünün obsesyonlarla ilgili 2 ve 4. maddeleri kaldırılmıştır. Bu maddeler:

1) A. (2) Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

A.(4) Kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

2) DSM-IV-TR'deki B tanı ölçütü olan 'Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder.

Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.' tanı kriteri kaldırılmıştır..

3) DSM-IV-TR'de sadece 'iç görüşü az olan tip' alt tipi varken, DSM-5'te iç görüşü ile ilgili 3 tip belirtilmiş ve 'tikle ilişkili' tipi de eklenmiştir.

DSM-5'e göre tanı ölçütleri şöyledir;

A. Obsesyonların, kompulsiyonların veya her ikisinin varlığı:

Obsesyonlar (1) ve (2) ile tanımlanmaktadır:

1. Kişide yoğun bir sıkıntı ya da kaygıya neden olan, kimi zaman istenmeden gelen sürekli ve yineleyen düşünceler, dürtüler veya imgeler.
2. Kişi, bu düşünceleri, dürtüleri veya imgeleri baskılamaya ya da farklı düşünce veya eylemle etkisizleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanmaktadır:

1. Kişinin takıntılarına karşı olarak, sıkı bir şekilde uygulaması gereken bir kural gibi yapmaktan kendisini alıkoyamadığı yineleyen davranışlar (ör. el yıkama, düzenleme, denetleme) veya zihinsel eylemler (ör. dinî sözler söyleme, sayma, kelimeleri tekrar etme).
2. Bu davranışlar veya zihinsel eylemler, yaşanan endişe veya sıkıntıdan korunma veya etkisini azaltma veya korkulan bir

durumdan sakınma amacıyla yapılmasına rağmen korunulacağı düşünülen durumlarla gerçekçi olarak uyumlu değildir veya aşırı düzeydedir.

- B. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar kişinin zamanını alır (ör. günde bir saatten fazla zamanını alır) ya da klinik olarak belirgin bir sıkıntıya, sosyal, toplumsal veya diğer işlevsellik alanlarında belirgin düşmeye neden olur.
- C. Obsesif kompulsif belirtiler, bir maddenin veya farklı bir tıbbi durumun etkilerine bağlanamaz.
- D. Bu belirtiler, başka bir ruhsal bozukluğun semptomları ile daha iyi açıklanamaz.

DSM-5'te bu tanı kriterlerinin yanı sıra, dört belirleyici tanımlanmıştır. (içgörüsü iyi ya da oldukça iyi, içgörüsü kötü, içgörüsü olmayan/sanrısız inanışlar ve ayrıca varsa belirtilmesi gereken tikle ilişkili)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (*WHO*) ilk versiyonunu 1993'te yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasında (*ICD-10*); OKB "F42" kodu ile gösterilir ve beş alt tipi mevcuttur (61).

*ICD-10*'a göre OKB alt tipleri:

- i. F42.0: Obsesyonel düşünceler ve ruminasyonların baskın olduğu tip
- ii. F42.1: Kompulsif davranışların baskın olduğu tip
- iii. F42.2: Obsesyonel düşüncelerin ve davranışların bir arada olduğu, karışık tip
- iv. F42.8: Diğer obsesif ve kompulsif bozukluklar
- v. F42.9: OKB, belirlenmemiş

### **2.1.6 Eştanı**

OKB' de komorbid tanılar tedavi yanıtını ve hastalığın gidişatını etkilemektedir. Hastalığın seyri sırasında, obsesif ve kompulsif belirtilere ek olarak anksiyete belirtileri, otonom belirtiler, somatik şikayetler, depresif duygudurum belirtileri ve hipomanik, manik belirtiler görülebilir (62, 63). OKB hastalarının poliklinik başvuruları sırasında %48-68'inin başka bir psikiyatrik bozukluğa sahip oldukları, bu oranların yaşam boyu %86-92'ye kadar çıktığı bildirilmektedir. En yaygın saptanan eştanı olarak bazı çalışmalarda anksiyete bozuklukları, bazı çalışmalarda ise duygudurum bozuklukları bildirilmektedir (64). OKB ile tek uçlu depresyon birlikteliği yaşam boyu % 65, eş zamanlı olarak ise % 30'dur. OKB' de herhangi bir anksiyete bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %40-60 olarak bildirilmektedir. Anksiyete bozukluklarından OKB'ye en sık eşlik edenler ise panik bozukluk, basit fobi, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğudur. Tükel ve ark 2002'de Türkiye'de yaptığı bir çalışmada, OKB' de %17,7 oranında basit fobi, %15,6 oranında sosyal fobi, %12,2 oranında yaygın anksiyete bozukluğu ve %9,5 oranında panik bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (59). Obsesif kompulsif bozuklukta bipolar bozukluğun yaşam boyu birlikteliği epidemiyolojik araştırmalarda %14-21, klinik çalışmalarda %10-35 olarak bulunmuştur. Epizodik gidiş gösteren OKB olgularında bipolar bozukluk eş tanısının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (65). Şizofreninin prodromal döneminde obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce hastalar bir süre sadece obsesif kompulsif belirtiler gösterebilirler. Yapılan çalışmalarda OKB ve şizofreni komorbiditesi %10-12 olarak belirtilmektedir (59). OKB'li tanılı hastalarda saptanan kişilik bozuklukları, çalışmalarda kullanılan tanısal araçlardaki farklılıklara ve alınan örneklem çeşitliliğine bağlı olarak %9 'dan %75'lere kadar değişmektedir. Birçok çalışmada ise %40-60 aralığında olduğu bildirilmektedir. OKB'de C kümesi kişilik bozukluklarının (çekingen, bağımlı, obsesif kompulsif) A (paranoid, şizoid, şizotipal) ve B kümesine (histriyonik, narsisistik, borderline, antisosyal) göre daha sık olduğu bildirilmektedir (64).

### **2.1.7 Ayırıcı Tanı**

Obsesyonlar birçok psikiyatrik bozuklukta görülebilirken, kompulsiyonlar nadiren görülür. Klinikte obsesyon ile anksiyeteyi ayırabilmek zor olabilmektedir (66).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu'ndaki endişeler OKB'deki endişelerden daha gerçekçidir. Panik bozukluğunda yineleyen beklenmedik panik atakları olması beklenir. OKB'de ise panik ataklar obsesyonlara ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. OKB hastalarının %60'ında panik ataktakine benzer belirtiler görülmektedir (66).

Şizofreninin prodromal döneminde OKB'dekine benzer belirtiler görülebilir. Şizofrenide görülen obsesyonlar ve kompulsiyonlar genelde acayıptır ve kalıplaşmış yinelemeler (stereotipiler) şeklindedir. Bazı OKB vakalarının seyri, hastalığın kronikleşmesi, işlevsellik kaybı ile şizofreniye benzemektedir. Obsesyonlar egodistonik, dirençli ve içsel kaynaklıdır, şiddetli bunaltı vardır. Oysa şizofrenide sanrılar direnç yoktur ve başkaları tarafından aklına sokulduğuna inanılır. Şizofreni hastaları genelde obsesyonları ve kompulsiyonları kontrol etmek için çaba göstermezler ve künt bir duygulanımları vardır (67).

Depresif bozuklukta obsesif düşünceler, dirençli veya olumsuz zihin uğraşları şeklinde huzursuz edici olsa bile, gerçek bir obsesyonda görülen mantıksız, saçma veya istem dışı, zorlayıcı obsesif düşünce uğraşlarından farklıdır (67).

Obsesif-Kompulsif Kişilik Bozukluğunda OKB'de olduğu gibi obsesyon ya da kompulsiyonlar olmak zorunda değildir. Düzenli olmak, denetim altında tutmak, mükemmeliyetçi olmak üzerine düşünceler yoğun olarak görülür ve bozukluk genç erişkinlik döneminde başlamış olmalıdır (68).

### **2.1.8 Prognoz**

OKB'de semptomlar genellikle yavaş bir başlangıç göstermekle birlikte, bazı hastalarda ani başlangıç gösterebilir. Zaman içinde semptomların şiddeti ve tipi değişebilmektedir. Semptomların tamamen iyileşmesinin ya da tam remisyonun sağlanmasının nadir bir durum olduğu düşünülmektedir. Yapılan uzun süreli bir izlem çalışmasında; semptomların seyri açısından hastalar gruplandırıldığında, en yüksek tedavi yanıtı ve iyileşme oranı %20, hastalığın ilerlemesi ve semptomların artış oranı %5-14 olduğu saptanmıştır (69). Yeterli doz ve sürede tedavi alan hastaların, tedavi sonrasında yanıt oranları %40-60 arasında değişmektedir (2).

## **2.1.9 Tedavi**

### **2.1.9.1 Farmakoterapi**

OKB’de ilk basamak tedavileri serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) ve bilişsel davranışçı terapi oluşturmaktadır (4). OKB’nin farmakoterapisinde ilk seçenek ilaçlar, çeşitli çalışmalarda etkinlikleri gösterilen seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve klomipramindir. SGİ’leri için optimal doz, tam terapötik etkinin görüldüğü dozdur. Etki görülmediğinde doz kademeli olarak arttırılmalıdır. Bir SGİ tedavisine yanıtın olmadığına karar vermek için, tedavinin en az 12 hafta boyunca o ilaç için kabul edilebilir en yüksek dozda sürdürülmüş olması gerekmektedir (70). SGİ tedavisi ile iyileşme görüldüğünde, ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan yüksek orandaki nöksler nedeni ile tedavinin etkili dozda ortalama 2 yıl sürdürülmesi gerekmektedir (71).

### **2.1.9.2 Bilişsel Davranışçı Tedavi**

Hem yetişkinler hem de çocuklar için bilişsel-davranışçı terapi (BDT), OKB tedavisinde en sık tercih edilen psikoterapi yöntemidir. Tek başına kullanımında ilaç kullanımına kıyasla relapslar daha az görülmektedir (72).

Davranışçı yöntem olarak özellikle maruz bırakma (*exposure*) ve tepki önleme (*response prevention*) kullanılmaktadır (72). Hastanın, terapötik süreç boyunca sistematik olarak sıkıntı ve kompulsiyonlarını arttıran durumların üstüne gitmesi sağlanarak, hastalar tarafından başlangıçtaki korku ve sıkıntının kontrol altına alınması ve süreçte giderek azalmasının sağlanmasını amaçlamaktadır (73).

Bilişsel terapi sırasında ise OKB hastalarının mevcut hatalı inançların değiştirilmesi üzerinde çalışılır. Bu hastalarda artmış bir tehlike ihtimali algısı ve tehlikenin sonuçlarına yönelik abartılı düşünceler vardır. Bu hatalı düşünceler sonucunda sıkıntı ortaya çıkar ve kişiler bu sıkıntıdan kurtulmak için kompulsif davranışlar yaparlar. OKB’de bilişsel terapi sürecinde ilgilenilen alanlar, aşırı sorumluluk, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, belirsizlik için tolerans yetersizliği, tehdit tahmini, mükemmeliyetçilik ve düşünceleri kontrolde tutmadır (73).

### **2.1.9.3 İlaç Dışındaki Biyolojik Tedavi Yaklaşımları**

Tedaviye dirençli veya yanıtızsız hastalarda, ilk basamak tedaviler, güçlendirme stratejileri ve SGi'lere alternatif ilaçlarla yapılan tedavilerin ardından, Elektrokonvulsif tedavi (EKT), Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS), Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ve beyinde stereotaktik lezyon uygulama oluşturma uygulamaları akla gelmelidir.

EKT'nin OKB'deki etkinliği konusundaki genel yaklaşım, bu uygulamanın özgül bir antiobsesif bir etkinliği olmadığı, şiddetli depresyonu ya da özkıyım riski olan OKB hastalarında depresif belirtilere yönelik olarak kullanılabilmesi şeklindedir (74).

OKB hastalarında tekrarlayıcı TMS kullanılarak yapılan, randomize taklit (sham) kontrollü çalışmalardan, istatistiksel gücün sınırlı olmasına, farklı uygulama bölgelerine ve farklı tedavi protokollerine bağlı olarak çelişkili sonuçlar alınmıştır. Çalışmalarda ağırlıklı olarak dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) hedeflenmiştir, fakat son yıllarda supplementer motor alan (SMA) ve orbitofrontal kortekse (OFC) uyarım verilen yeni çalışmalar mevcuttur (10). OKB tedavisinde TMS'nin yeri ilgili bölümde ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

DBS, özgül beyin bölgelerine stereotaktik yöntemle uyarıcı elektrotlar yerleştirilmesi ve genellikle göğüs üzerine yerleştirilen akım üreteçleri ile uyarı sağlanması temeline dayanır. Etki mekanizması; hedef alanda depolarizasyonu bloke ederek nötral transmisyonu engelleme şeklinde olan ve daha çok esansiyel tremor ve Parkinson hastalığında kullanılan bu teknik, son yıllarda OKB tedavisinde de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Beyin dokusu üzerinde önemli bir hasara yol açmaması, uyarımın istenilen zamanda sonlandırılması ya da şiddetinin değiştirilebilmesi ve istenirse geriye dönüşlü olması, bu uygulamanın beyin cerrahisi işlemlerine üstün olan yanlarıdır (75).

OKB'li hastalara beyinde stereotaktik lezyon oluşturma kararı için, hastalığın şiddeti, süregenliği, yarattığı işlevsellik kaybı ve en önemliye tedaviye yanıtızsızlık en önemli ölçütlerdir. Mümkün olan tüm geçerli tedavi yaklaşımlarının yeterince uygulanmış olmasına karşın bir yanıt alınmadığında ve OKB, kişi için yaşamı çekilmez kılmaya devam ediyor olduğunda, tedavi yaklaşımlarının son basamağı olan

beyinde stereotaktik lezyon oluşturma uygulamasına başvurulabilmektedir. OKB tedavisinde son yıllarda en sık uygulanan cerrahi yöntemler, özellikle OKB patofizyolojisinde önemli rol oynayan OFC, anterior singulat korteks ve kaudat nukleusa yönelik girişimleri içeren anterior singulatomisi, subkaudat traktotomi ve limbik lökotomidir (74).

### **2.1.10 OKB’de Tedaviye Direnç ve Tedaviye Yanıtsızlık**

OKB’de genellikle tedaviye yanıt oranları azdır. İlk basamak tedavileri sonunda hastaların %20-30’unun tedaviye yanıt vermedikleri görülmektedir (3, 76). OKB’de tedavi yanıtı, başlangıçtaki Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanlarında %35 ya da daha fazla azalma olarak tanımlanmaktadır (4). İlaç tedavisine direnç; ilk basamak tedavisi olan SGI’leri ile tedavide başarısız olunmasını ifade eder. Tedaviye yanıtsızlık; biri klomipramin olmak üzere üç farklı SGI tedavisi, antipsikotikle güçlendirme tedavisi ve BDT’den sonuç alınmadığı durumlar için kullanılır (5). İlk basamak tedavisine dirençli olan olgularda; güçlendirme tedavileri, alternatif tek ilaç tedavileri, damar içi SGI uygulamaları ve ilaç dışı biyolojik tedavi uygulamaları gündeme gelmektedir (77).

## **2.2 Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS)**

### **2.2.1 Tanım**

Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS); beyindeki nöronları uyaran invaziv olmayan bir yöntemdir. Hızla değişen manyetik alanlar yoluyla (manyetik indüksiyon), dokularda indüklenen zayıf elektrik akımları uyarıma yol açar. Bu şekilde, ameliyata ya da dışarıdan elektrotların yerleştirilmesine ihtiyaç duyulmaksızın beyin aktivitesi tetiklenebilir ya da düzenlenebilir. Manyetik uyarımın bu şekilde tekrarlayan seanslar halinde yapılmasına ise ‘‘ Tekrarlayan Transkranyal Manyetik Stimülasyon’’ (rTMS) adı verilmektedir. TMS özellikle nörolojide tanı ve araştırma açısından kullanılmakla birlikte, rTMS başta tedaviye dirençliye depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır (6).

### **2.2.2. Tarihçe**

TMS’in tarihi 1831 yılında Michael Faraday (1791-1867) tarafından keşfedilen elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır (78). Bu prensibe göre;

manyetik alanlar elektrik enerjisine, elektrik enerjisi de manyetik alanlara dönüşebilir. Bu keşiften 65 yıl sonra (1896) bilim insanları bobin kullanarak oluşturulan manyetik alandan sinir sisteminin etkilenebileceğini, böylelikle vertigo ve senkop oluştuğunu bildirmişlerdir (79). 1985 yılında Barker ve arkadaşları girişimsel olmayan manyetik stimülatörler ile serebral korteksi uyararak kas seyirmeleri oluşturmuşlardır. TMS, ilk olarak bir süre motor sistemin ve beynin lokal işlevleri ile ilgili yapılan nörofizyolojik ve nörobilişsel fonksiyonel çalışmalarda kullanılmıştır (6).

### 2.2.3 TMS Çalışma Prensipleri

TMS saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin vasıtasıyla elektrik akımından sağlanan dikey yönelimli kısa yoğun manyetik alanın, serebral kortekste manyetik akım aracılığıyla küçük ve geçici elektrik akımı meydana getirilmesini hedefleyen bir tekniktir. TMS tedavisi nöronal membranlarda uyarı meydana gelerek transmembran aksiyon potansiyeli oluşması prensibine dayanmaktadır (80, 81). Uygulama sırasında meydana gelen manyetik alan, uygulama yoğunluğuna da bağlı olarak saçlı deri altında 1,5 - 2 cm derinliğe kadar etkili olabilmekte ve bu sayede kortikal ve subkortikal yapıları etkileyebilmektedir (82). Oluşan manyetik alanın kafa derisi ve beyin dokusunu geçerken bu dokulara zarar vermediği ve elektrik direncine yol açmadığı bildirilmiştir (80, 83).

TMS cihazı, işlevini yerine getirecek iki temel bileşen olan ana üniteye ve bir bobine (*coil*) sahiptir. Ana ünitesi sayesinde zamanla değişen yüksek bir akım üretmekte ve bunu bobine göndermektedir. Bobin, akım yoluyla oluşan manyetik alanın istenen beyin bölgesine yönlendirerek indüksiyon yoluyla korteksin uyarılmasını sağlar. Manyetik uyarımın etkinliği, bobin enerjisinin tepe değeri, manyetik alanın artış hızı ve bobin tasarımı gibi parametrelere bağlıdır (84).

Ana ünite, akımın tepe değerlerine ulaşmasını sağlayan ve zamanla değişimini kontrol eden bileşenler içerir. Gerek duyulan yüksek akım doğrudan şehir şebekesinden sağlanacak seviyede değildir. Defibrilatör cihazında olduğu gibi, kullanacağı elektrik enerjisini öncelikle depolaması gerekir. Bu nedenle ana ünitenin kritik bileşenlerinden biri, elektrik enerjisini içerisinde depolayan ve gerektiğinde sisteme ileten kapasitör elemanıdır. Özellikle tekrarlayan TMS protokolünü uygulayabilen cihazlarda birden fazla kapasitör mevcuttur. TMS cihazı her vuruş



sırasında çok hızlı bir şekilde kapasitördeki enerjinin deşarj olmasını sağladığından, sonraki vuruş için kapasitörünü dolduracak süreye ihtiyaç duyar. Bu aşamada ikinci veya üçüncü kapasitörler kullanılarak ilk kapasitörün şarjı için vakit kazanılır ve tekrarlayan TMS protokolü mümkün kılınır. Bu noktada tekrarlayan TMS protokolündeki ardışık vuruşların frekans ve adedinin üst sınırını belirleyen faktörlerden birisi de, sistemde mevcut kapasitörlerin sayısıdır (7).

TMS cihazı bobine gönderdiği akımın zamanla değişimini tek faz ve çift faz olmak üzere iki farklı şekilde oluşturabilir. Tek faz vuruş sırasında bobine gönderilen akım ani bir artış sonrası yavaş düşüş ile sifıra iner. Akımın ani artışı sırasında kortekste indüklenen elektrik alan tek yönde indüksiyon akımı oluştururken yavaş düşüş sırasında belirgin bir etki oluşturmaz. Çift faz uyarım sırasında ise bobin üzerinden geçen akım sinüs dalgası şeklinde ani artış ve azalışlar içerdiği için iki yönde de indüksiyon akımı oluşturur (85).

TMS sisteminin diğer ana bileşeni olan bobinler, dışı yalıtımlı iletken kablolardan ve farklı tasarımlarda üretilmektedir. Üzerinden akım geçen bobinin ürettiği değişken manyetik alanın şiddeti ve yönelimi, tasarım şekliyle doğrudan bağlantılıdır.

Günümüzde mevcut 50 farklı bobin tasarımı üzerine yapılan bir inceleme çalışması hiçbir bobin tipinin hem derin hem de odaklı uyarımı aynı anda başaramadığını ortaya koymuştur (86). Geniş ve büyük bobinler daha derine ulaşabiliyorken odaklama özellikleri zayıflamaktadır. Derin bölgeler uyarılıyorken komşuluğundaki bölgelerinde beraberinde uyarılması, istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. Sonuçta farklı klinik pratiklerde en uygun bobinin tercih edilmesi ve bobin özelliğinin bilinmesi önemlidir.

En temel bobin şekli dairesel veya halka şekilli bobindir. Bu bobinlerde dairesel akımın oluşturduğu manyetik alan, bobin merkezinde bobin yüzeyine dik doğrultudadır fakat bobin yüzeyinden uzaklaştıkça etki alanını genişleterek şiddetini hızlıca zayıflatır. Oluşturduğu elektrik alan da halka şeklindedir. Bu sebeple diğer bobin türlerine göre kortekste daha zayıf ve daha az odaklı etkiyi oluşturan bobin çeşididir (86).

Odaklama üzerine en belirgin gelişme, günümüzde yaygın kullanılan 8 şeklindeki bobin ile sağlanmıştır. Üzerlerinden farklı yönlerde akım dolaşan iki halka şeklindeki bobin kanadının birleşik halidir. Birleşim yerinin altında, yaklaşık 5 mm<sup>3</sup> hacmindeki beyin bölgesini kapsayan, görece odaklanmış etkin bir elektrik alan oluşturduğu yapılan matematiksel modeller ile gösterilmiştir (87). Bu etkinin kaynağı, bir halkanın merkezinden çıkıp diğer halkanın merkezine kıvrılarak eliptik bir yol çizen manyetik alandır. Odaklamayı etkileyen faktörlerden biriside bobin-korteks arası mesafedir ve farklı tasarımlardaki 8 şeklindeki bobinlerin odaklama miktarlarının bobin-korteks arası mesafeyle değişeceği gösterilmiştir (88).

H şeklindeki bobin sınıfındaki daha büyük ve kafayı saran yapıdaki bobinler de derin beyin uyarımında etkin olduğu gösterilmiştir (89). Bobinin büyüklüğü sayesinde derin bölgelere inildikçe ürettiği elektrik alanda azalma nispeten daha azdır. H bobin ve 8 şeklindeki bobinin beyin stimülasyonu üzerinden yapılan incelemesinde 8 şeklindeki bobinin 1,5 cm'ye kadar derinlikte etkin elektrik alan oluştururken, H bobin sınıfındaki H1 modelinin lateral ve medial frontal bölgelerde 4 ila 5 cm derine kadar, H2 modelinin ise lateral frontal bölgelerde 5 ila 6 cm derine kadar etkin uyarım yapabileceği gösterilmiştir (90). Öte yandan derinlik hesabını transfers uzaklık yerine kafatası yüzeyine uzaklık olarak hesaplayan başka bir çalışma H bobinlerin özellikle 70 mm'lik 8 şeklindeki bobine göre yaklaşık 4 ila 8 kat daha geniş bir alanı kapsamayı, derinlikte sağladığı yaklaşık %20 ila %70'lik avantajı gölgelediğini öne sürmüştür (86).

TMS uygulamasının etkileri uygulama yeri, şiddeti, frekansı, atım sayısı ve atım paterni gibi parametrelere göre değişiklik gösterir (91). TMS cihazının kortekste oluşturduğu etki vuruş gücü ile ayarlanır. Öte yandan TMS cihazı aynı miktarda güç harcarken, anatomik çeşitlilik dolayısıyla farklı hastalarda farklı etki oluşturabilir. Çoğunlukla vuruş gücünün birimi cihazın üretilbileceği en yüksek güce göre yüzde değer (en yüksek değer % 100) olarak tanımlanır. Primer motor alana yönelik uygulanan tek uyarım sonucu belirgin kontrlateral kas aktivitesi üreten en düşük vuruş gücü istirahat motor eşiği (İME) olarak tanımlanır (92). Oluşan kas aktivitesi, motor uyarılmış potansiyeller (MUP) olarak yüzey EMG'si ile ölçülebilir (93). MUP yanıtının genliği ve latansı, kortikal uyarılabilirliği gösteren sayısal veriler ortaya

koyduğu için TMS'nin etki mekanizmasının araştırılmasında önemli yere sahiptir. İstemi kas kasılmaları esnasında tek vuruş manyetik uyarım sonrası tonik kas aktivitesi baskılanır ve EMG ölçümünde kortikal sessiz süre (KSS) olarak gözlenir (94). KSS ölçümlerindeki uzama ve kısaltmalar ise GABA-B reseptör aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen, inhibitör etki mekanizmasının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer önemli veri kaynağıdır (95). Ardışık iki vuruşun uygulanmasında ikinci vuruşun zamanına göre oluşan MUP yanıtının genliğinde değişimler olur (96). Kısa aralıklı bu değişimlerin muhtemelen GABA-A reseptörleri üzerinden sağlandığı düşünülmektedir (97).

Tekrarlayan TMS (rTMS) ardışık bir vuruş dizisi şeklinde uygulanan protokollerdir ve kortikal uyarılabilirlik, inhibisyon, fasilitasyon ve plastisite üzerine fizyolojik etkileri yukarıda bahsedilen MUP genliği ve latansı, KSS gibi parametreler kullanılarak araştırılmaktadır. Ardışık vuruşlar arası süre veya vuruş frekansı rTMS'nin fizyolojik etkilerini değiştiren önemli bir parametredir. Genellikle 1 Hz üzeri frekanslarda uygulanan rTMS protokolleri yüksek frekanslı, 1Hz veya daha düşük frekanslarda uygulanan rTMS protokolleri düşük frekanslı uyarım olarak kabul edilmektedir. Düşük frekanslı protokoller inhibitör, yüksek frekanslı protokoller ise eksitatör etki yaptığı gerekçesiyle kullanılmaktadır (82). Eksitatör etkinin muhtemelen glutamaterjik devrelerin aktivasyonu sonucu oluşabileceği düşünülmektedir (98). Motor korteks alanına yüksek frekans rTMS uygulaması (>1 Hz), düşük frekans uyarımının tersine kortikal uyarılabilirliği artırmaktadır (99). Birçok çalışma yüksek frekanslarda yapılan rTMS'nin MUP artışı olduğunu göstermiştir (100). Uyarım frekansı yanında, uyarım şiddeti ve vuruş sayısı fazla olduğunda fasilitasyonun ön plana çıktığı gösterilmiştir (101).

Kortikal plastisite, korteksin organizasyonunda internal yolaklar, temsil modeli ve nöral özellikler üzerinden oluşan değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. rTMS'nin kortikal plastisite üzerine etkileri olduğu, plastisite faydalı iken arttıracak, zarar verici iken azaltacak şekilde plastisiteyi modüle edebileceği gösterilmiştir (102). Sonuç olarak rTMS'nin uyarım frekansı, uyarım şiddeti, vuruş adedi ve uygulama bölgesine bağlı birçok parametreye göre değişken şekilde nöronlarda senkron ateşlemelere ve

uzun süreli potansiyellerin düzenlenmesine sebep olarak plastisiteyi modüle eden bir mekanizma işletmesi muhtemeldir (103).

#### **2.2.4 OKB’de TMS’nin Etki Mekanizması**

TMS'nin OKB’de nasıl etki gösterdiği ile ilgili mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite, nöromodülasyon, nöromodülatörlerin ve nörotrofik faktörlerin salınımında değişiklikler olarak sıralanabilir (7).

TMS, beynin spesifik bölgelerini fokal olarak uyarabilmesi ve aynı cihazla düşük ve yüksek frekanslarda farklı tedavi seçenekleri sunması sebebiyle 2000’li yılların başından itibaren başta psikiyatri olmak üzere birçok alanda hem tedavi hem araştırma amacıyla giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (104). TMS’nin farklı tedavi seçeneklerine olanak sağlaması sebebiyle, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da OKB’de etkilendiği saptanan orbitofrontal subkortikal devrelerin, kortikostriatotalamik yapıların ve medial kaudat çekirdeklerin tedavide hedeflenmesi amaçlanmıştır (36, 103). Bu yüzden OKB’de TMS çalışmaları hem bu bölgelere yakın olması hem de daha önce yapılmış depresyon çalışmalarında tercih edilmesi sebebi ile DLPHK olmuştur.

OKB etyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılan çeşitli çalışmalarda singulat kortekste, OFK’de talamusta ve striatumda anormallikler saptanmıştır (105). Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları sonucunda da OKB’de OFK’de, kaudat çekirdekte ve talamusta glukoz metabolizmasında hiperaktivite saptanmıştır (106). OKB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış SGI ve BDT ile tedavi sonrası prefrontal kortekste, özellikle de OFK’de glukoz metabolizmasındaki hiperaktivitede azalma saptanmıştır (13, 14). Derin beyin uyarımı ile subtamik çekirdeğin uyarılması sonucu başarılı sonuçlar alınması ve OKB tedavisinde diğer bir alternatif olan striatum ve subtamik çekirdeğe nöroşirurjik girişimler sırasında OFK’den erişimin daha kolay olması sebebiyle; OFK, OKB tedavisinde rTMS uygulamaları için hedef alanlardan biri olmuştur (15).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında OKB’de suplemer motor alan (SMA) ve dorsal anterior singulat gibi premotor alanlarda da hiperaktivite saptanmıştır (107). SMA’nın subrutin motor eylemlerin yüksek kortikal kontrolünde ve motor aktivitelerin belli bir sıraya göre yapılmasının organizasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. SMA’daki artmış aktivite sebebiyle inhibitör kontrolün yapılamamasının, özellikle kompulsyonların etiolojinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu bölgelerin düşük frekanslı rTMS ile uyarımı ile inhibisyonunun, motor korteks uyarılabilirliğini azaltarak OKB’de tedavi edici olabileceği düşünülmektedir (108).

### **2.2.5 OKB’de TMS’nin Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar**

Literatürde TMS’nin OKB tedavisindeki etkinliğini araştıran 20’den fazla çalışma ve 5 meta-analiz bulunmaktadır. Ancak bunların çoğunda TMS uyarım parametreleri ( tedavi süresi, seans sayısı, bobin yerleşim yeri, vuru frekansı, hasta grubu, çalışma deseni vb) birbirinden farklıdır. Çalışma sonuçlarını yorumlarken bu değişkenler ve kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

OKB tedavisinde TMS’nin etkinliğini araştıran ilk çalışma Greenberg ve ark. tarafından 1997 yılında yapılmıştır (109). Sonrasında dorsolateral prefrontal korteksi, dorsomedial prefrontal korteksi, medial prefrontal korteksi, suplemer motor alanı, dorsolateral prefrontal korteks ile birlikte suplemer motor alanı, orbitofrontal korteksi hedefleyen çalışmalar yapılmıştır (110).

Berlim ve ark. 2013 yılında yaptığı TMS’nin OKB tedavisindeki etkinliğini değerlendiren ilk meta-analizde, 1995’ten 2012’ye yapılan 10 randomize kontrollü çalışmaya katılan toplam 282 hastaya ait veriler sonucunda aktif rTMS’nin anlamlı ve orta büyüklükte bir etkisi olduğunu hesaplamışlardır ( $g=0.59$ ). Berlin ve ark. incelemiş olduğu çalışmalarda tedaviye yanıt oranı aktif rTMS alanlarda %35, taklit uyarım alanlarda %13 olarak saptanmış, DLDFK dışındaki bölgelerin düşük frekansta uyarımının etkinliğini olduğunu ortaya koymuştur. (8).

Ma ve Shi 2014 yılında SGI tedavisine dirençli OKB’de rTMS ile güçlendirme tedavisinin etkisini saptamak amacıyla 2014 yılına kadar sağ DLDFK, sol DLDFK ve SMA hedef bölge alınarak, yüksek veya düşük frekansla yapılan 9 randomize kontrollü

çalışmadan 290 hastanın verilerini analiz etmiş, aktif rTMS'nin etkili bir güçlendirme stratejisi olduğunu ortaya koymuştur (9).

2016 yılında Trevizol ve ark. tarafından 15 randomize kontrollü çalışmaya dahil olan 483 hasta verileri ile yapılan meta-analizde aktif rTMS'nin orta düzeyde etki gücüne sahip olduğu sonucuna varmış ( $g=0.45$ ), fakat rTMS'nin OKB tedavisinde etkinliği araştıran randomize kontrollü çalışmaların hem tedavi protokoller hem de örneklem grublarının farklılıklar gösterdiğini, daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmaların daha anlamlı sonuçlar verebileceğini vurgulamaktadır (10).

Zhou ve ark. 2017'de yaptığı meta-analizde; SMA ( $g=0.56$ ), bilateral DLPMK ( $g=0.65$ ), sol DLPMK ( $g=0.47$ ), sağ DLPMK'nin ( $g=0.93$ ) hedef uyarım bölgesi olarak seçildiği toplam 20 randomize kontrollü çalışmaya katılan 791 hastanın verilerinin sonuçlarına göre hem yüksek frekans ( $g=0.73$ ) hem düşük frekans ( $g=0.70$ ) ile yapılan çalışmalarda aktif rTMS'nin etkinliği taklit rTMS'den üstün olarak saptanmıştır (11). Ayrıca düşük ve yüksek frekansta yapılan çalışmalar arasında etki gücü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu meta-analizde yapılan alt grup analizlerinde ise, tedaviye dirençli olmayan, eştanı olarak majör depresif bozukluk tanısı olmayan hastaların tedavi yanıtının olanlara oranla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Taklit yöntemi açısından yapılan alt grup analizlerinde ise eğik bobin kullanımının sahte bobin kullanımına göre tedavi etkinliğinin daha yüksek olduğu, taklit etkinliğinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Rehn ve ark. 2018 yılında, 2016 yılına kadar yapılmış olan 18 randomize kontrollü çalışmaya dahil olan 484 hastanın verileri ile yaptığı meta-analizde ise aktif rTMS taklit rTMS göre orta büyüklükte etki gücüne sahip olduğu sonucuna vardılar ( $g=0.79$ ). Yapılan alt grup analizlerinde ise SMA'nın hedeflenerek tedavinin planlanmasının, düşük frekans ile uyarım yapılmasının, tedavi sonrasında da 12 haftaya kadar etkinliğinin takip edilmesinin YBOKÖ puanlarında daha etkin azalma sağlayacağı sonucuna varılmıştır (12).

Genel olarak değerlendirildiğinde; OKB tedavisinde rTMS'nin denendiği ilk çalışmalar etkin sonuçlar vermese de, sonraki yıllarda tedavi parametrelerinin ve uyarım verilecek hedef bölgelerinin değişmesi ile etkin sonuçlar alınmıştır (110).

Yapılan çalışmalarda örneklem hacmi, çalışma deseni, uyarım parametreleri ve uyarılan hedef bölgeler açısından oldukça heterojendir. Farklı uyarım veya tedavi parametrelerini karşılaştıracak, uygun tarzda tasarlanmış çalışmalar OKB hastalarında yeni tedavi seçenekleri sunacağı düşünülmektedir.

### **2.2.6 TMS ve Diğer Kullanım Alanları**

TMS tedavisi, OKB dışında başta depresyon ol birçok psikiyatrik bozuklukta kullanım alanı bulmuştur (111). Şizofrenide, travma sonrası stres bozukluğunda, alkol-madde-sigara bağımlılığında, dikkat eksikliği ve hareket bozukluğunda etkili olduğunun gösteren veriler bulunmaktadır (112-116).

Psikiyatrik bozukluklar dışında da TMS; multipl skeroz, miyelopati, amiyotrofik lateral skleroz, hareket bozuklukları, epilepsi ve inme gibi hastalıkların teşhisinde kullanılmakta; tinnitus tedavisinde, epilepsi ve inme rehabilitasyonunda, hatta parkinsonizmin motor semptomlarının düzeltilmesinde olumlu sonuçlar bulunan, ancak henüz netlik kazanmamış bir araçtır (82).

### **2.2.7 TMS Tedavisinde Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler**

TMS temel olarak invaziv olmaması ve genellikle iyi tolere edilmesi nedeniyle oldukça güvenilir bir yöntemdir. Toplam tedaviye devam etmeme oranı normalde depresyon tedavi çalışmalarında, ilaç çalışmalarında görülenden daha düşüktür ve %5'ten azdır, fakat OKB tedavisi için benzer bir veri yoktur. Fakat rTMS tedavisi için nöbet riskini arttıran durumlarda (epilepsi, yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, uyuşturucu, benzodiazepin ya da alkol yoksunluğu vs) ve uyarım verilen bölgede manyetik alanda etkileşime girebilecek materyal varlığında (koklear implant, çelik anevrizma klipsi, derin beyin stimülatörü, vagal sinir stimülatörü vs) gibi durumlarda kontrendikedir (82).

TMS'de en sık izlenen yan etki lokal ağrı, rahatsızlık hissi ve baş ağrısıdır. Ağrı oldukça subjektif bir yakınmadır. Bireyin ağrı eşiği, bobin tipi, uyarım parametreleri ağrı şiddetini etkileyebilir. Bir metaanalizde TMS tedavilerinin % 28'inin baş ağrısı, % 39'unun uygulama alanında ağrı ve rahatsızlık hissi yarattığı bildirilmiştir. Bu yakınmalar taklit uygulama ile de % 16 ve % 15 oranında ortaya çıkmıştır. Ağrı nedeni

ile TMS tedavisini bırakma oranı ise % 2'den daha düşük olarak bildirilmiştir (82, 117).

TMS'nin en ciddi yan etkisi nöbet olmakla birlikte, çok sayıda hastaya veya sağlıklı gönüllüye uygulanan TMS'de az sayıda nöbet bildirilmiştir. Beyin uyarımı yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla (*theta-burst TMS*) uygulandığında, nöbet riski artmaktadır (118). Literatürde rTMS uygulanması ile ilişkili 20 den fazla nöbet olgusu bildirilmiş, olguların bazılarının lityum, klorpromazin kullanımı, ailede epilepsi öyküsü olduğu ya da MS gibi nöbet riskini arttırabilecek risk faktörlerinin bulunduğu, bildirilen nöbetlerin tamamına yakınının ya TMS seansı sırasında, ya da seansın hemen ardından geliştiği belirtilmiştir (82). TMS ile ilişkili nöbet geçirilmesi durumunda hastanın acil müdahalesi yapılması ve sonrasında TMS'ye devam edilmemesi önerilmektedir.

TMS uygulaması esnasında senkop görülebilir ve bazen nöbetle karışabilir. Senkop genellikle anksiyeteye bağlı gelişen vazovagal senkoptur. Bradikardi, hipotansiyon, bulantı, sersemlik hissi, solukluk senkopta sıklıkla görülen belirtilerdir fakat senkop için karakteristik değildir (119). Nöbet ile senkop ayrımı açısından yaşanan durumdan sonraki ilk 15 dakika içinde kan prolaktin düzeyi ölçümü faydalı olabilir. Prolaktin düzeyi yüksekse bu yaşanan durum jeneralize nöbet lehine yorumlanabilir, fakat prolaktin kan düzeyinin normal olması nöbeti dışlamaz.

TMS cihazı çalışma esnasında yüksek ses üretir ve bu ses bobin deformasyonu ile 140 dB'e kadar çıkabilir. TMS uygulaması sonrası nadir de olsa geçici işitme eşiği yükselmesi bildirilmiştir (120).

TMS tedavisine bağlı bilişsel fonksiyonlar ile ilgili değişiklikler genel olarak kısa sürelidir. Yapılan çalışmalarda uyarım bölgesine bağlı olarak, TMS'nin geçici hafif bilişsel bozulmalara yol açabildiği bildirilmiştir. En sık bildirilen bilişsel bozukluklar; TMS uygulamasından hemen sonra kısa süreli konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlıktır (121).

Unipolar-bipolar depresyon hastalarında sol DLPFK'ya yüksek frekanslı uyarım sonrası manik kayma izlenen olgular bildirilmiştir (122). TMS sonrası psikotik belirtiler, anksiyete ve ajitasyon, intihar düşüncesi, uykusuzluk geliştiğini bildiren



olgu sunumları mevcuttur. Ancak bu durumların TMS tedavisine bağlı olup olmadığı bilinmemektedir (123).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 ÖRNEKLEM

Çalışma örnekleme Ağustos 2018 - Temmuz 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniklerinde ayaktan takibi yapılan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre obsesif-kompulsif bozukluk tanısı almış hastalardan oluşturulmuştur. Bu hastalar arasından en az 8-12 hafta yeterli dozda bir SGI tedavi alıp tedaviden yeterli yanıt alınmadığı için başka bir ilaç tedavisine başlanıp yine 8-12 hafta süre ile tedavi almasına rağmen yeterli yanıt alınmadığı için tedaviye dirençli kararı verilen ve çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya davet edilmişlerdir. Hastalara önce bu çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilme yapılmış ve gönüllü olanlardan yazılı onam veren 41 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma 34 hasta tamamlanmıştır.

#### Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre obsesif-kompulsif bozukluk tanısı almış olmak
- Şimdiki dönem tedavisinden önce yeterli doz ve sürede (en az 8-12 hafta) bir SGI kullanımına rağmen tedaviye yeterli cevap alınmamış olma (tedaviye dirençli OKB)
- Halen en az 8-12 haftadır tedavi rejiminde doz ya da etken madde değişikliği yapılmamış ikinci bir SGI, SNRI ya da TCA kullanmakta olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Okur-yazar olmak
- Fiziksel ve nörolojik hastalığa sahip olmamak
- İletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel bir sorunu olmayan, mental kapasitesi olağan olmak
- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olmak

### **Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri**

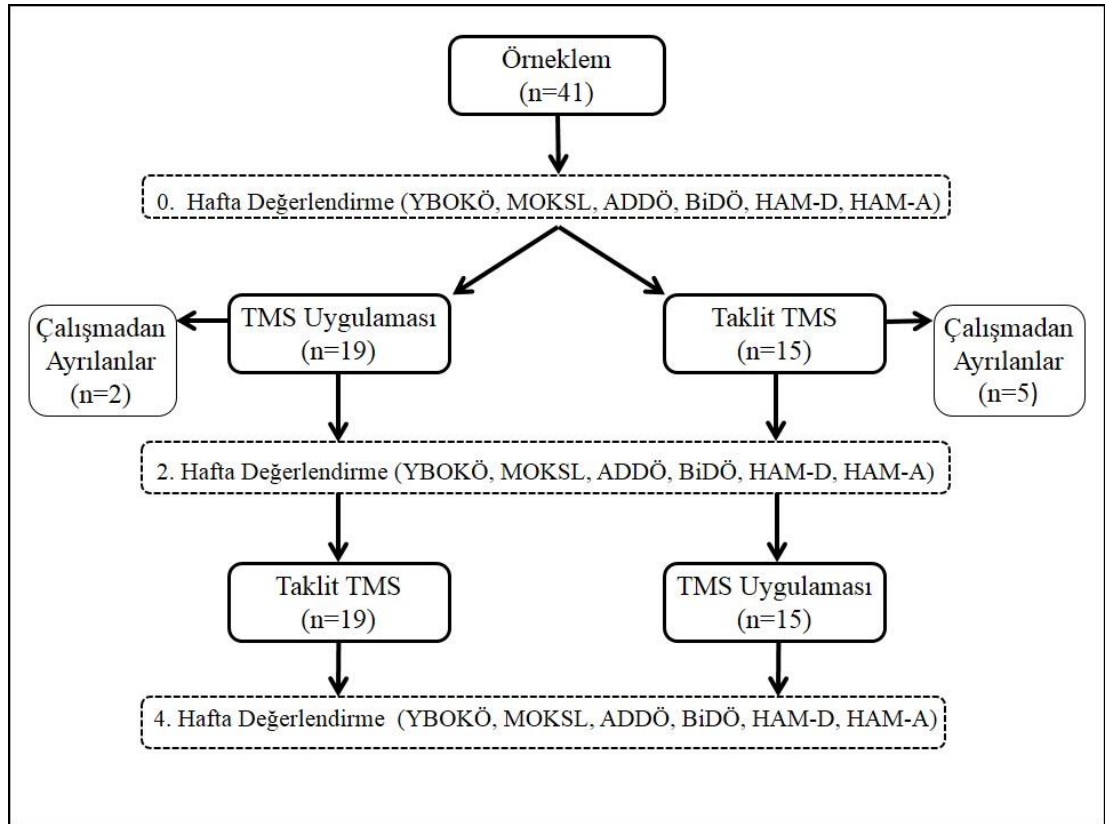
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
- Psikotik bozukluk, major depresif bozukluk (HAM-D skoru 17'nin üzerinde olması), iki uçlu duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, alkol ve madde bağımlılığı, demans gibi psikiyatrik bir bozukluğa sahip olmak
- Eşlik eden önemli tıbbi veya nörolojik bir hastalığa sahip olmak
- Zekâ geriliği tanısı almış olmak
- İletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir soruna sahip olmak
- Okur-yazar olmamak
- Son 6 ayda EKT almış olmak
- Son 6 ayda TMS tedavisi almış olmak
- Pacemaker, kafa içi implant, yabancı cisim, metal ya da manyetik etkileşime girebilecek objeye sahip olmak

Bu kriterler doğrultusunda 1 hasta eşlik eden majör depresif bozukluk tanısı (HAM-D skoru 17'nin üzerinde olması), 1 hasta eşlik eden sınırda mental retardasyon tanısı, 1 hasta okur yazar olmaması, 9 hasta son 6 ayda TMS tedavisi alması, 1 hasta son 6 ayda EKT alması nedenleriyle çalışmaya alınmamıştır.

### **3.2 ÇALIŞMANIN AŞAMALARI**

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onam veren 41 tedaviye dirençli OKB hastasına, araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedavileri aynı dozda sürdürülmüştür. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sağ orbitofrontal kortekse düşük frekanslı (1 Hz) 20 seans TMS ve 20 seans taklit (sham) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede tedavi öncesi (0.hafta), çapraz geçiş

aşaması olan tedavi ortasında (2.hafta) ve tedavi sonunda (4.hafta) olmak üzere üç kez mevcut belirtilerin düzeyini değerlendirmek amacıyla Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), semptom çeşitlerini belirlemek için Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği (BiDÖ), içgörüyü değerlendirmek için Aşırı Değerlenmiş Düşünceler Ölçeği (ADDÖ), depresyon şiddetini belirleme amaçlı Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddeti içinse Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) kullanılmıştır. Tüm değerlendirmeler çalışma süresince kör olan araştırmacı tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan 41 hastadan 7'si; ulaşım sorunları, iş ile ilgili sorunlar, tedavinin faydalı olmadığı düşüncesi gibi sebepler ile ilk hafta içinde çalışmadan ayrılmış, çalışma süreci 34 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma Deseni ve Aşamaları

### 3.3 TMS VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ

TMS tedavi protokolü; Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi TMS ünitesinde, uygun fiziki şartlar sağlanarak, TMS uygulama sertifikası bulunan bir psikiyatri hemşiresi tarafından, çalışmanın sorumlu hekimi denetiminde, açıldırılmış 8 şekilli bobine sahip olan Neuro-MS/D (Neurosoft Ltd, Rusya) cihazı kullanılarak uygulanmıştır (Şekil 2). Uygulamanın ilk seansında orta interaurikular hattın verteksten 5 cm lateraline kademeli arttırılan uyarı ile kontrlatel el parmaklarında istemsiz kasılma gözlenmesine dayalı istirahat motor eşğin (*motor threshold*) tespiti yapılmıştır. Buna göre tespit edilen motor eşğin %110'u tedavinin uygulama şiddeti olarak belirlenmiştir. Tedavinin uygulama yeri ile ilgili olarak ise sağ OFK uyarımı için Uluslararası 10-20 EEG sistemine göre sağ frontopolar 2 (Fp2) elektrotuna tekabül eden bölge belirlenmiştir. Bu yöntem sağ OFK izdüşümünü bulmak için en sık kullanılan ve en pratik metodların başında gelmektedir (124). Sağ OFK bölgesini daha net belirlemek için magnetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı nöronavigasyon yöntemi de mevcuttur; ancak yüksek maliyet nedeniyle daha az tercih edilmektedir.



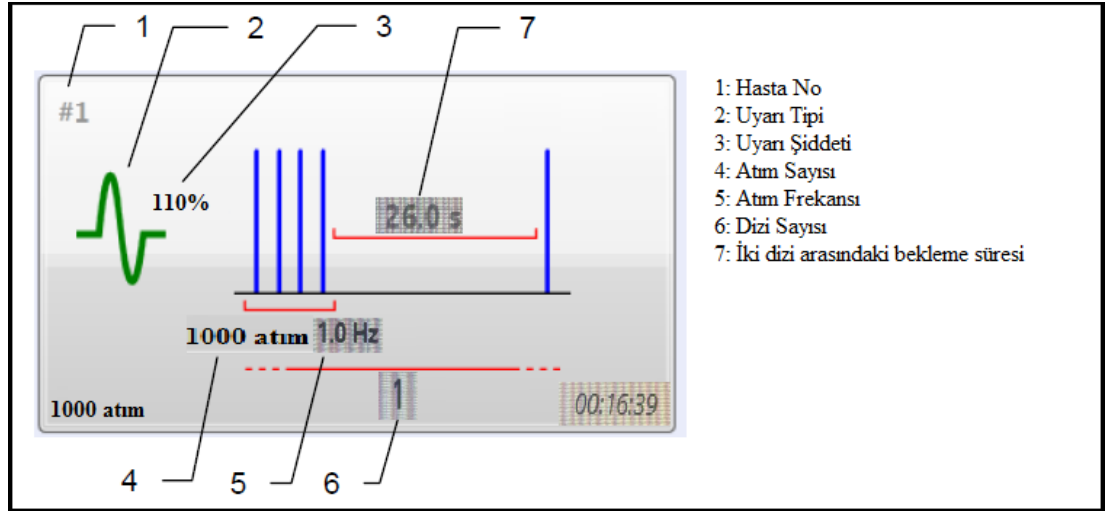
Şekil 2. TMS Cihazı (www.neurosoft.com resmi sitesinden alınmıştır.)

Taklit TMS uygulamasının, gerçek stimülasyonda kullanılan aynı bobinle, ancak bobinin saçlı deriden 45° açıyla uzaklaştırılarak (sagittal hatta 90° lik açı) yerleştirilmesi ile sağlanabileceği bilinmektedir. Bu sayede hastalara gerçek

uygulamaya benzer ses ve duyuşsal efekt verilmektedir, ancak bobin yerleşim alanının altındaki kortikal yapılara herhangi bir stimüstasyon verilmemektedir (125). Taklit uygulama için yukarıda bahsedilen yöntemle; gerçek uygulamada kullanılan bobin ve parametreler uygulanmış, ancak gerçek uygulamadan farklı olarak bobin yerleşimi 45° lik açı ile saçlı deriden uzaklaştırılmıştır.

Her TMS seansı; 1 Hz frekansta, 1 dizide toplam 1000 atım olacak şekilde uygulanmıştır. Her seans yaklaşık 16-17 dakika sürmüştür (Şekil 3). Uygulama sadece hafta içi yapılarak; günde 2, haftada 10 seans olmak üzere, 2 hafta süreyle 20 seans TMS şeklinde uygulanmıştır. Taklit uygulama seansları için de aynı parametrelerle uygulanmıştır.

Çalışmanın başında hastalar çift kör olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba önce 20 seans TMS (toplamda 20000 atım), sonra 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım) verilmiştir. Diğer gruba ise, önce 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım), sonra 20 seans TMS (toplamda 20000 atım) uygulanmıştır. Her iki grupta da çalışma 4 hafta sürmüştür.



**Şekil 3.** TMS Uyarım Parametreleri

( Neuro-MS/D TMS cihazı kullanım kitapçığından alınarak revize edilmiştir.)

### **3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

#### **3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu**

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hastalara yüz yüze görüşme tekniği uygulanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim süresi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastane yatış sayısı, son döneme kadar kullanmış olduğu ilaç öyküsü, halen kullanmakta olduğu ilaç bilgisi, ek psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık ile ilgili bilgiler bu formda kayıt altına alınmıştır.

#### **3.4.2 Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ)**

Obsesif- kompulsif belirtilerin şiddetinin ölçmek, klinik seyri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan YBOKÖ, Goodman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (126). Obsesyon ve kompulsiyonların şiddeti, her bir belirtinin hastanın ne kadar zamanını aldığı, normal yaşamını nasıl etkilediği, kendisini ne oranda rahatsız ettiği, ne kadar karşı koyabildiği ve kontrol edebildiği göz önünde bulundurularak, 0-4 puan arasında değişen bir skalada derecelendirilir. Bu puanlar daha sonra klinisyen tarafından toplanarak, genel obsesyon puanı, genel kompulsiyon puanı ve toplam puan olmak üzere üç farklı kategoride hesaplanır. YBOKÖ'ne göre hastaların obsesyon ve kompulsiyon kategorilerinde alabilecekleri en yüksek puan 20'dir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (127).

#### **3.4.3 Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)**

OKB hastalarında ve sağlıklı bireylerde obsesif kompulsif belirtilerin türünü ve yaygınlığını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin orijinali Hodgson ve Rachman tarafından 1977 yılında geliştirilmiştir (128). Ölçeğin Türkçe versiyonuna 7 madde daha eklenerek toplam 37 maddeye çıkartılmıştır. Doğru/yanlış şeklinde kodlanan ölçekte her doğru yanıt 1 puan olarak kabul edilir. Temizlik, kontrol, kuşku ve yavaşlık şeklinde dört alt ölçekten oluşan ölçeğin Erol ve Savaşır tarafından 1988 yılında Türkçeye uyarlanan formuna

ruminasyon alt ölçeği eklenmiştir. Alt ölçeklerin her biri ilgili sorular toplanarak ayrı ayrı hesaplanır (129).

#### **3.4.4 Aşırı Değerlenmiş Düşünceler Ölçeği (ADDÖ)**

Neziroğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Süreçte modifiye edilen ADDÖ, 0-10 puan arasında değerlendirilen 10 maddeden oluşmaktadır. Maddeler düşüncenin acayiplik, doğruluk, sabitlik ve akla uygunluk, kompulsiyonların etkinliği, inancın yaygınlığı, diğerlerinin inancı paylaşmamasının nedenleri, inancın kararlılığı ve inanca direnci değerlendirmektedir. Klinisyen tarafından değerlendirilen her maddenin puanı toplanarak ortalaması hesaplanır. Ölçekte 6 puan ve üstü aşırı değerlendirilmiş düşünceye ve OKB'de içgörü azlığına işaret etmektedir (130).

#### **3.4.5 Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği (BiDÖ)**

Biriktirme kompulsiyonunu değerlendirme amaçlı geliştirilmiş ölçek 8'li likert tipi 5 sorudan meydana gelmektedir. Biriktirme nedeni yaşam alanında küçülme, eşyaları elden çıkarmada zorluk, ihtiyaçtan fazla eşya edinme, semptomla bağlı yaşanan duygusal zorlanma ve işlevsellikte bozulmayı değerlendirmektedir. Türkçe versiyonu orijinalinden birebir çeviri yöntemiyle kullanılmaktadır. Her madde için 0-8 arası bir skor verilmekte ve toplam skor kullanılmaktadır, kesme puanı 14 olarak hesaplanmıştır (131).

#### **3.4.6 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)**

Max Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, klinisyen derecelemesine dayanan, son bir hafta içinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddelik bir ölçektir (132). Depresyon düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman



tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (133).

#### **3.4.7 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)**

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilen ölçek, bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır (134). Uzman tarafından uygulanır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. 8 maddenin toplamı somatik alt skoru, 6 maddenin toplamı ise psikişik alt skoru oluşturmaktadır. Toplam skoru ise bu iki alt skorun toplam puanı vermektedir. Değerlendirmede toplam skora göre 17 puan ve altı hafif, 18-24 arası orta, 25 puan ve üzeri ise şiddetli olarak derecelendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark.'ları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (135).

### **3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Bu çalışmanın verileri SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22, Chicago, IL, ABD*) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Friedman İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.6 ETİK KOMİSYON ONAYI**

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 24.10.2017 tarih ve 60116787-020/74076 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

## 4.BULGULAR

### 4.1 SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

**Tablo 1:** Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler	AKTİF-TAKLİT GRUBU (n=19)	TAKLİT-AKTİF GRUBU (n=15)	P
<b>Yaş</b> (Ort±SS)	41,47 ± 10,23	36,53 ± 13,69	0,202
<b>Cinsiyet</b> (n, %)			
<b>Kadın</b>	14, %73,7	9, %60	0,475
<b>Erkek</b>	5, %26,3	6, %40	
<b>Medeni Durum</b> (n, %)			
<b>Bekâr</b>	10, %52,6	4, %26,7	0,127
<b>Evli</b>	9, %47,4	11, %73,3	
<b>Eğitim Süresi</b> (Ort±SS)	11,74 ± 3,63	11,93 ± 3,61	0,837
<b>Başlangıç Yaşı</b> (Ort±SS)	24,68 ± 6,27	26,33 ± 9,32	0,515
<b>Hastalık Süresi</b> (Ort±SS)	17,32 ± 9,21	10,27 ± 8,35	0,028*
<b>Yatış Sayısı</b> (Ort±SS)	0,42 ± 1,02	0,6 ± 1,59	1

Çalışmanın başında hastalar, TMS uygulamasının çapraz geçişlerine göre ‘‘AKTİF-TAKLİT GRUBU’’ ve ‘‘TAKLİT-AKTİF GRUBU’’ olarak randomize ve çift kör şekilde gruplandırılmıştır. Her iki gruptaki hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de incelenmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim süresi, hastalık başlangıç yaşı ve hastanede yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Ancak AKTİF-TAKLİT GRUBU’nun hastalık süresi diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,028). Gruplardaki hastaların kullandıkları ilaçlar ve ortalama dozları tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların Kullandığı İlaçlar ve Ortalama Dozları

İlaç	AKTİF-TAKLİT GRUBU	TAKLİT-AKTİF GRUBU
	Ort-S.S	Ort-S.S
Sertralin	233,88±60,09 (n=9)	158,33±49,15 (n=6)
Fluoksetin	70,00±14,14 (n=2)	50,00±14,14 (n=2)
Sitalopram	50,00±42,42 (n=2)	64,00±21,90 (n=5)
Klomipramin	175,00±86,60 (n=8)	100,00±43,30 (n=3)
Fluvoksamin	266,66±57,73 (n=3)	100,0±0,00 (n=1)
Paroksetin	50,00±14,14 (n=2)	0,0±0,00 (n=0)
Risperidon	2,00±1,73 (n=3)	1,10±0,22 (n=5)
Aripiprazol	16,66±9,35 (n=9)	10,0±0,00 (n=3)
Lamotrijin	200,0±0,00 (n=2)	150,00±70,71 (n=2)
Olanzapin	5,00±0,00 (n=1)	20,00±0,00 (n=1)
Ketiapin	50,00±0,00 (n=1)	350,00±70,71 (n=2)
Amisülprid	200,00±0,00 (n=1)	100,00±000 (n=2)

## 4.2 ÇALIŞMA SÜRECİNDE KLİNİK VERİLER

### 4.2.1 Grupların Klinik Verilerinin Kendi İçinde Ve İki Grup Arasında Karşılaştırılması

Çalışma öncesi (0.hafta), çapraz geçiş aşaması (2.hafta) ve çalışma sonundaki (4.hafta) ölçek puanlarındaki değişimler ortalama ve standart sapma olarak her iki grubun hem kendi içinde hem de iki grup arasında incelenmiştir. Her iki grubun da kendi içindeki tedavi süreçlerini değerlendirmek için 0.-2. hafta, 2.-4. hafta, 0.-4. hafta arasındaki farklılık istatistiksel olarak sırasıyla p1, p2, p3 olarak ifade edilecektir.

**Tablo 3: YBOKÖ Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması**

YBOKÖ	AKTİF-TAKLİT GRUBU		TAKLİT-AKTİF GRUBU		p
	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	
<b>TOPLAM</b>					
0. Hafta	28,47 ± 2,67	28 (23 - 33)	27,4 ± 2,64	27 (22 - 32)	0,251
2. Hafta	27,05 ± 2,55	27 (22 - 31)	26,07 ± 2,52	26 (20 - 30)	0,269
4. Hafta	23,68 ± 2,85	23 (19 - 30)	22,07 ± 1,58	22 (20 - 26)	0,071
<b>YBOKÖ OBSESYON</b>					
0. Hafta	13,95 ± 2,12	13 (12 - 20)	13,47 ± 1,6	13 (11 - 17)	0,656
2. Hafta	13,11 ± 1,85	13 (11 - 19)	12,73 ± 1,67	12 (10 - 16)	0,706
4. Hafta	11,79 ± 1,9	11 (9 - 18)	11 ± 1,07	11 (10 - 13)	0,157
<b>YBOKÖ KOMPULSİYON</b>					
0. Hafta	14,53 ± 1,78	15 (11 - 19)	13,93 ± 2,02	14 (10 - 17)	0,369
2. Hafta	14 ± 1,83	14 (11 - 19)	13,33 ± 1,84	13 (10 - 16)	0,3
4. Hafta	11,79 ± 1,55	11 (10 - 16)	11,07 ± 1,22	11 (10 - 14)	0,147

AKTİF-TAKLİT GRUBU'nda, YBOKÖ'ye göre hem aktif TMS (0-2. hafta), hem de taklit TMS (2-4. hafta) sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturan azalma saptanmıştır ( $p_1=0.028$ ,  $p_2=0,003$  ve  $p_3=0,000$ ). TAKLİT-AKTİF GRUBU'nda ise, YBOKÖ'ye göre taklit TMS sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık eğilimi bulunurken ( $p_1:0,067$ ), TMS sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır

( $p_2=0,014$ ,  $p_3=0,000$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise YBOKÖ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Her iki grupta da, YBOKÖ'nun Obsesyon alt ölçeğine göre 0.-2. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla  $p_1=0,128$ ,  $p_1=0,249$ ), 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (sırasıyla  $p_2= 0,008$ - $p_3=0,000$ ,  $p_2=0,006$ - $p_3=0,000$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise YBOKÖ'nun Obsesyon alt ölçeğine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

İki grupta da, YBOKÖ'nun Kompulsiyon alt ölçeğine göre 0.-2. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla  $p_1=0,768$ ,  $p_1=0,432$ ), 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (sırasıyla  $p_2= 0,001$ - $p_3=0,000$ ,  $p_2=0,006$ - $p_3=0,000$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise YBOKÖ'nun Kompulsiyon alt ölçeğine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Her iki grupta da, HAM-D'ye göre 0.-2. hafta 2.-4. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 0.-4. hafta sonuçlarında her iki grupta da kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (sırasıyla  $p_3=0,001$   $p_3=0,004$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise HAM-D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4). İki grupta da, HAM-A'ye göre 0.-2. hafta 2.-4. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 0.-4. hafta sonuçlarında her iki grupta da kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (sırasıyla  $p_3=0,010$   $p_3=0,001$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise HAM-A'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

**Tablo 4:** HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

HAM-D	AKTİF-TAKLİT GRUBU		TAKLİT-AKTİF GRUBU		P
	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	
0. Hafta	4,89 ± 2,38	5 (0 - 10)	4,13 ± 2,2	4 (1 - 8)	0,345
2. Hafta	4,68 ± 2,21	5 (0 - 9)	3,93 ± 2,09	3 (1 - 8)	0,321
4. Hafta	4,16 ± 1,98	4 (1 - 9)	3,53 ± 2,03	3 (1 - 7)	0,228
<b>HAM-A</b>					
0. Hafta	5,74 ± 2,58	6 (0 - 10)	5,33 ± 2,23	5 (2 - 10)	0,43
2. Hafta	5,37 ± 2,31	6 (0 - 9)	5,13 ± 2,07	5 (1 - 9)	0,76
4. Hafta	4,79 ± 2,25	4 (1 - 10)	4,53 ± 1,92	4 (1 - 9)	0,728

**Tablo 5:** BİDÖ Ölçeğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

BİDÖ	AKTİF-TAKLİT GRUBU		TAKLİT-AKTİF GRUBU		P
	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	
0. Hafta	4,63 ± 5,28	3 (0 - 18)	4 ± 6,13	2 (0 - 22)	0,584
2. Hafta	4,63 ± 5,28	3 (0 - 18)	4 ± 6,13	2 (0 - 22)	0,584
4. Hafta	4,63 ± 5,28	3 (0 - 18)	3,73 ± 5,48	2 (0 - 20)	0,56

İki grupta da, BİDÖ'ya göre grupların kendi içinde 0.-2. hafta, 2.-4. hafta, 0.-4. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise BİDÖ'ya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 6:** ADDÖ Ölçeğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

ADDÖ	AKTİF-TAKLİT GRUBU		TAKLİT-AKTİF GRUBU		P
	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	Ort ± S.S	Ortanca (min - maks)	
0. Hafta	41,63 ± 16,57	40 (22 - 82)	34,93 ± 9,75	31 (24 - 53)	0,286
2. Hafta	40,74 ± 16,57	39 (22 - 79)	33,73 ± 9,9	29 (23 - 53)	0,319
4. Hafta	36,63 ± 16,67	30 (18 - 76)	30,93 ± 9,73	27 (19 - 53)	0,41

İki grupta da, ADDÖ'ye göre 0.-2. hafta sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla  $p_1=0,504$ ,  $p_1=0,85$ ), 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (sırasıyla  $p_2=0,001$ - $p_3=0,000$ ,  $p_2=0,019$ - $p_3=0,000$ ). Her iki grup 0. hafta, 2 hafta ve 4. hafta da kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, ADDÖ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).

Özetle her iki grubun tüm ölçek ve alt ölçeklerinde iki grup arasında 0. hafta, 2. hafta ve 4.hafta puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

#### 4.2.2 Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişiminin (%) Süreç İçinde İki Grup Arasında Karşılaştırılması

Bu çalışmada tedavi yanıtı olarak belirlenen YBOKÖ'deki yüzdeler azalmanın hem YBOKÖ toplam puanındaki yüzdeler değişim, hem de YBOKÖ'nün alt ölçekleri olan obsesyon ve kompulsiyon alt ölçeklerindeki yüzdeler değişim iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Her iki grubun YBOKÖ'ye göre remisyon oranları Tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların tamamı bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma sonunda 5 (%14,7) hastanın kısmi remisyona ulaştığı bulunmuştur.

Tedaviye yanıt için temel olan YBOKÖ toplam puanlarının süreç içinde gruplar için değişimi Şekil 4'te gösterilmiştir.



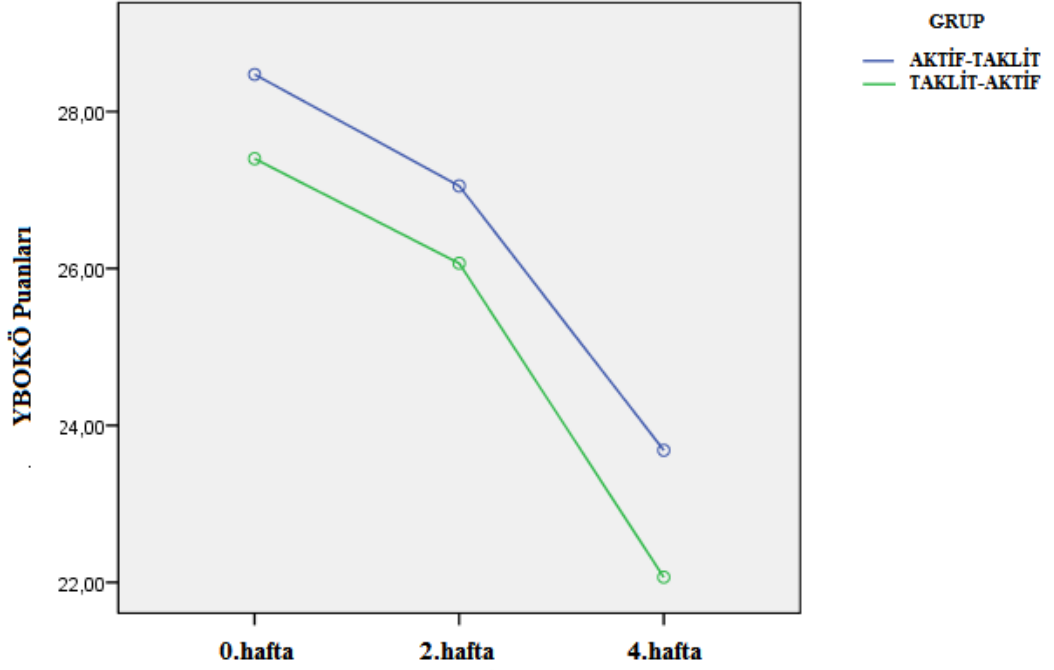
**Tablo 7: YBOKÖ'da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

YBOKÖ	%Ort ± S.S	AKTİF-TAKLİT	TAKLİT-AKTİF	p
		GRUBU	GRUBU	
		%Ortanca (min - maks)	%Ort ± S.S (min - maks)	
0-2 Hafta	-4,93 ± 3,58	-3,85 (-12,12 - 0)	-4,84 ± 2,98 -6,25 (-9,09 - 0)	0,943
0-4 Hafta	-16,73 ± 6,98	-15,38 (-32,14 - -6,25)	-19,15 ± 5,04 -19,23 (-29,03 - -9,09)	0,268
2-4 Hafta	-12,47 ± 5,83	-11,54 (-24 - -3,23)	-14,96 ± 6,07 -15,38 (-24,14 - 0)	0,235
<b>YBOKÖ Obsesyon</b>				
0-2 Hafta	-5,75 ± 5,24	-6,25 (-15,38 - 0)	-5,44 ± 5,51 -6,67 (-16,67 - 0)	0,864
0-4 Hafta	-15,07 ± 9,2	-14,29 (-30,77 - 0)	-17,94 ± 5,89 -16,67 (-28,57 - -8,33)	0,279
2-4 Hafta	-10,06 ± 6,2	-8,33 (-20 - 0)	-12,99 ± 7,31 -9,09 (-28,57 - 0)	0,215
<b>YBOKÖ Kompulsiyon</b>				
0-2 Hafta	-3,56 ± 5,24	-6,25 (-15,38 - 0)	-4,1 ± 4,33 -5,88 (-13,33 - 0)	0,607
0-4 Hafta	-18,34 ± 9,79	-21,43 (-33,33 - 0)	-19,73 ± 8,81 -20 (-33,33 - 0)	0,669
2-4 Hafta	-15,37 ± 8,41	-15,38 (-31,58 - 0)	-16,33 ± 8,01 -15,38 (-28,57 - 0)	0,739

**Tablo 8: 4. Haftanın Sonunda YBOKÖ'ye Göre Tedavi Yanıtları**

YBOKÖ'ye Göre Remisyon		AKTİF-TAKLİT GRUBU (n, %)	TAKLİT-AKTİF GRUBU (n, %)	P
Remisyon*	Yok	19, %100	15, %100	1
	Var	0, %0	0, %0	
Kısmi Remisyon*	Yok	16, %47,1	13, %38,2	1
	Var	3, %8,8	2, %5,9	

\*Remisyon var: YBOKÖ azalma  $\geq$ %35, Kısmi Remisyon var: YBOKÖ azalma  $<$ %25-%35, Remisyon yok: YBOKÖ azalma  $<$ %25



**Şekil 4.** Çalışma Sürecinde Grupların YBOKÖ Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Hem HAM-D hem HAM-A ölçek puanlarındaki yüzdelerik azalma süreç içinde iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

BİDÖ'deki ve ADDÖ'deki yüzdelerik azalma süreç içinde iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10-11).

**Tablo 9:** HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarındaki Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması

HAM-D	%Ort ± S.S	AKTİF-TAKLİT	TAKLİT-AKTİF	%Ortanca	p
		GRUBU	GRUBU		
		(min - maks)	(min - maks)		
0-2 Hafta	-3,39 ± 6,75	0 (-20 - 0)	-3,5 ± 10,6	0 (-40 - 0)	0,708
0-4 Hafta	-16,29 ± 22,88	-18,33 (-50 - 50)	-13,11 ± 16,43	0 (-40 - 0)	0,325
2-4 Hafta	-13,18 ± 23	-15,56 (-50 - 50)	-9,61 ± 15,16	0 (-40 - 0)	0,401
<b>HAM-A</b>					
0-2 Hafta	-5,02 ± 7,82	0 (-25 - 0)	-4,67 ± 13,02	0 (-50 - 0)	0,486
0-4 Hafta	-16,75 ± 22,71	-14,29 (-50 - 33,33)	-15 ± 17,42	-10 (-50 - 0)	0,58
2-4 Hafta	-11,97 ± 23,6	-5,56 (-50 - 33,33)	-10,56 ± 14,3	0 (-40 - 0)	0,873

**Tablo 10:** BİDÖ’da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması

BİDÖ	%Ort ± S.S	AKTİF-TAKLİT	TAKLİT-AKTİF	%Ortanca	p
		GRUBU	GRUBU		
		(min - maks)	(min - maks)		
0-2 Hafta	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)	1
0-4 Hafta	0 ± 0	0 (0 - 0)	-2,34 ± 5,08	0 (-14,29 - 0)	0,446
2-4 Hafta	0 ± 0	0 (0 - 0)	-2,34 ± 5,08	0 (-14,29 - 0)	0,446

Özetle her iki grubun tüm ölçek ve alt ölçeklerinde iki grup arasında 0.-2. hafta, 0.-4. hafta ve 2-4. hafta puanlarının yüzdelik değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

**Tablo 11:** ADDÖ'da Yüzde Değişimin Gruplar Arası Karşılaştırılması

ADDÖ	%Ort ± S.S	AKTİF-TAKLİT	TAKLİT-AKTİF	%Ortanca	p
		GRUBU	GRUBU		
		(min - maks)		(min - maks)	
0-2 Hafta	-2,37 ± 4,08	0 (-15,63 - 0)	-3,69 ± 2,65	-3,45 (-8 - 0)	0,077
0-4 Hafta	-12,95 ± 8,45	-10,34 (-28,57 - 0)	-12,02 ± 5,82	-10,34 (-24 - 0)	0,719
2-4 Hafta	-10,85 ± 7,5	-9,09 (-26,83 - 0)	-8,66 ± 5,31	-7,14 (-17,39 - 0)	0,719

#### 4.2.3 Çalışma Sürecinde Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hiçbir hastada ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup, yan etki sebebiyle çalışmayı tamamlayamayan hasta olmamıştır. Yan etkilerin dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir. Yan etki tarifleyen olguların hiçbirine ek tıbbi müdahale ihtiyacı olmadan yan etkilerin kendiliğinden düzeldiği görülmüştür.

**Tablo 12:** Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler

Yan Etki	Sayı	Oran
<b>Yok</b>	25	%73,5
<b>Var</b>		
Baş Ağrısı	7	%20,6
Baş Dönmesi	1	%2,9
Sersemlik Hali	1	%2,9

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tedaviye dirençli OKB hastalarında OFK'ye düşük frekanslı (1 Hz) TMS tedavisinin obsesyon ve kompulsiyonlar üzerine tedavi edici etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu TMS tedavisinin depresyon, anksiyete, biriktiricilik ve içgörü üzerindeki etkinlikleri de incelenmiştir. Çalışma için belirlenen süreç içinde çalışmaya katılmayı 41 hasta onaylamış fakat çeşitli sebeplerde dolayı çalışmanın ilk birkaç gününde 7 hasta çalışmadan kendi isteği ile ayrılmış, çalışma 34 hasta ile tamamlanmıştır. Buna rağmen bu çalışma TMS'nin OKB tedavisinde etkinliğini araştırarak randomize çift kör çalışmalar arasında en geniş örneklem ile yapılan çalışmalardan biri olup, OFK'yi hedef alarak yapılan randomize çift kör kontrollü çalışmalar arasında en geniş örneklem ile yapılan çalışmadır.

Her iki gruptaki hastaların çalışma öncesi YBOKÖ toplam puanları, obsesyon ve kompulsiyon alt ölçekleri Tablo 3'de gösterilmiş olup, çalışma öncesi YBOKÖ toplam puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma sürecinin değerlendirme aşamaları olan 2. hafta ve 4. hafta değerlendirmelerinde de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3). Bu çalışmada tedavi yanıtı olarak belirlenen YBOKÖ puanlarındaki toplam puanlarındaki yüzdeler azalma, 4 haftalık çalışma süreci sonunda her iki grupta da %35'in üstünde olmamış ve çalışmaya katılan hastaların hiçbiri tam remisyona ulaşamamıştır. YBOKÖ toplam puanlarındaki yüzdeler azalmalar çalışmanın her aşaması arasında gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 7). Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde ilk olarak aktif TMS alan grupta hem 2. hafta sonunda hem de 4. hafta sonunda YBOKÖ puanlarında anlamlı farklılık saptanırken, ilk olarak taklit TMS alan grupta 2. hafta sonunda anlamlılık eğilimi saptanırken, 4. hafta sonunda anlamlı farklılık saptanmıştır. Grupların ilk olarak aldığı aktif ya da taklit tedavi protokolünden bağımsız olarak her iki grupta da kendi içinde 4. hafta sonunda, çalışma öncesine göre YBOKÖ'de anlamlı farklılık saptanmıştır.

OKB'de TMS'nin etkinliği üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalar nispeten kısıtlı sayıdadır (8-12). TMS'nin psikiyatride ilk kullanım alanı olan depresyon tedavisinde özellikle DLPFK'nin hedeflenmesi sonrası TMS'nin OKB'de etkinliğini araştırarak ilk çalışma 1997 yılında Greenberg ve ark. tarafından bu bölge hedeflenerek yapılmıştır (109). OKB'nin etiolojinde önemli rolü olan nöroanatomik

bölgeler olan SMA ve OFK'yi hedefleyen çalışmalar ise son dönemde giderek artmıştır (136-138).

Bu çalışmadakine benzer şekilde OFK'yi hedeflenen beyin bölgesi olarak belirlemiş olan iki randomize kontrollü çalışma mevcuttur. İlki 2009 yılında Ruffini ve arkadaşları tarafından yapılan randomize taklit kontrollü fakat çift kör olmayan çalışmadır. Çalışmaya 23 tedaviye dirençli OKB tanılı hasta alınmış, 16 hastaya sadece aktif TMS, 7 hastaya ise sadece taklit TMS uygulanmıştır. 8 şekilli bobin ile 3 hafta boyunca, haftanın 5 günü toplamda 15 gün boyunca, düşük frekans (1 Hz) ve %80 motor eşik ile (*motor threshold*) sol OFK'ya günlük 10 dakika 600 atım, toplamda 9000 atım uygulanmıştır. Bu çalışmada hastalar 3 haftalık TMS veya taklit TMS uygulanmasından sonra 2 hafta aralıklar ile 12 hafta boyunca değerlendirmeye alınmıştır. 12. haftaya kadar aktif tedavi alan hastalar ile taklit tedavi alan hastaların YBOKÖ toplam puanları arasında anlamlılık saptanırken bu anlamlılık 12. haftada anlamlılığını yitirmiştir (139). OFK'yi hedef bölge olarak belirleyen diğer çalışmada ise Nauczyciel ve arkadaşları, 19 OKB tanılı tedaviye dirençli hastayı, bir grupta 10 diğer grupta 9 hasta olacak şekilde randomize ve çift kör olarak gruplandırmıştır. 1 hafta boyunca sağ OFK'ye standart bobinlere göre daha derine manyetik alan verebilen kelebek şekilli bobin ile düşük frekans ile (1 Hz) ve %120 motor eşik ile günde 2 defa 1200 atım ile aktif ya da taklit TMS uygulamıştır. Bu aşamada 1 ay boyunca tedavi etkilerinin geçmesi beklenmiş, sonrasında gruplar aktif veya taklit TMS tedavisi açısından çaprazlanmıştır. Her TMS aşamasında sonra fonksiyonel MRI ile OFK metabolizması incelenmiştir. Çalışmanın 7. Gününde aktif TMS alan grupta da taklit TMS alan grupta da YBOKÖ puanlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak 7. günde YBOKÖ toplam puanlarındaki değişim iki grup arasında anlamlılığa ulaşmıyordu ( $p=0.07$ ). Çalışmanın yazarları iki grup arasındaki bu anlamlılık eğiliminden dolayı OKB'de OFK bölgesinin tedavide bir hedef olabileceğini belirtmişlerdir. Fonksiyonel MRI'da ise her TMS haftası sonrası her iki grupta da hem sağ hem sol OFK metabolizmasında azalma saptanmış, bu azalma TMS'nin uygulandığı sağ OFK'de sol OFK'ye göre nispeten daha fazla saptanmıştır (124). Bizim çalışmamızda ise, OFK'nın düşük frekanslı (1 Hz) aktif uyarımının OKB tedavisinde etkinliğinin taklit uyarıma göre anlamlı üstünlüğü olmadığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, kullanılan bobin tipi, tedavi protokolü, çalışma deseni gibi birçok farklılık bu sonuca ulaşmamızda etkili olmuş olabilir.

OKB tedavisinde TMS'nin etkinliği açısından yapılan birçok çalışma; çalışma deseni, örneklem, bobin tipi, hedeflenen beyin bölgesi, tedavi protokolü açısından birbirinden farklılık göstermektedir, Dolayısı ile bu alandaki çalışma sonuçları birbirinden farklı olabilmektedir. Bu konuda ilk yapılan metaanaliz 2013'te Berlim ve ark. tarafından OFK'yi hedefleyen bir çalışma dahil edilerek toplam 10 randomize kontrollü çalışma ile yapılmıştır. Bu metaanaliz, DLDPFK dışındaki SMA ve OFK gibi beyin bölgelerinin düşük frekanslı (1 Hz) uyarımının taklit uyarıma kıyasla etkin olabileceğini bildirmektedir (8). Ma ve Shi 2014 yılında SGİ tedavisine dirençli OKB'de rTMS ile güçlendirme tedavisinin etkisini saptamak amacıyla 2014 yılına kadar sağ DLDPFK, sol DLDPFK ve SMA hedef bölge alınarak, yüksek veya düşük frekansla yapılan 9 randomize kontrollü çalışmadan 290 hastanın verilerini analiz etmiş, aktif TMS'nin etkili bir güçlendirme stratejisi olduğunu ortaya koymuştur. Zhou ve ark.'nın 2017'de yaptığı meta-analizde ise; SMA, bilateral DLDPFK, sol DLDPFK, sağ DLDPFK'nin hedef uyarım bölgesi olarak seçildiği toplam 20 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre hem yüksek frekans hem düşük frekans ile yapılan çalışmalarda aktif TMS'nin etkinliği taklit TMS'den üstün olarak saptanmıştır. Fakat bu iki metaanalizde de bizim çalışmamızda hedef bölge olan OFK hedeflenerek yapılan çalışma bulunmamaktadır (9, 11). 2016 yılında Trevizol ve ark.'nın 1'i OFK'yi hedefleyen toplam 15 randomize kontrollü çalışmanın verileri ile yaptığı meta-analizde aktif TMS'nin orta düzeyde etki gücüne sahip olduğu sonucuna varmış, fakat TMS'nin OKB tedavisinde etkinliği araştıran randomize kontrollü çalışmaların hem tedavi protokolleri hem de örneklem gruplarının farklılıklar gösterdiğini, daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmaların daha anlamlı sonuçlar verebileceğini vurgulamaktadır (140). Bu çalışma OFK'nin düşük frekanslı (1 Hz) uyarımı planlanarak yapılmış en geniş örneklemlili çalışma olması bakımından bu açıdan değerli olabilir.

Bu çalışmada hedeflenen beyin bölgesi olan sağ OFK, daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde uluslararası 10-20 EEG protokolüne uygun olarak Frontopolar 2 (Fp2) olarak belirlenmiştir. Bobin tipi olarak 8 şekilli bobin kullanılmış olup gerçek uyarım etkilerini en aza indiren 45°'lik açıyla taklit TMS uygulanmıştır.

2013 yılında Deng ve ark. 50 farklı TMS bobin tipini karşılaştırıldığı çalışmada, 8 şekilli bobin kullanımı ile kafa derisi altında 2 cm'ye kadar, kelebek şekilli bobin kullanımı ile 4-5 cm'ye kadar manyetik uyarım yapılabildiğini saptanmıştır (86, 141). Ayrıca OKB patofizyolojisinde rol oynayan anatomik bölgelerin nispeten beynin daha derin bölgelerinde bulunması OKB tedavisinde derin TMS'nin ve Derin Beyin Stimülasyonun (DBS) daha etkin olabileceğini düşündürmektedir (142). Son dönemde semptom provokasyonu sonrası yapılan anterior singulat korteksin derin TMS ile uyarımının ve kaudat nükleusun DBS ile uyarımının tedaviye dirençli OKB tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 143, 144). Bu çalışmada kullanılan 8 şekilli bobin OFK bölgesi için yeterli derinlikte manyetik uyarım oluşturamamış olabilir. Bu açıdan OKB'de OFK bölgesini hedef alacak yeni çalışmaların daha derine manyetik uyarım verebilen bobinler kullanması faydalı olacaktır.

Bu çalışmada depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi için kullanılan HAM-D ve HAM-A ölçek puanlarında gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde 4. hafta sonunda anlamlı azalma saptanırken, gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. TMS'nin OKB'de etkinliğini araştırmak için farklı beyin bölgelerini hedef alarak düşük (1 Hz) veya yüksek frekansla (10-20 Hz) yapılan daha önceki birçok çalışmada da obsesif kompulsif semptomlara ek olarak depresyon ve anksiyete belirtileri de değerlendirilmiştir. OKB semptomlarında azalma olmazken depresif semptomlarda azalma saptanan (145), OKB semptomları ile birlikte depresyon ve anksiyete semptomlarında da azalma saptanan çalışmalar da mevcuttur (146, 147). Bu çalışmada dirençli OKB'ye eşlik eden depresyon ve anksiyete semptomları açısından OFK'ye düşük frekanslı aktif TMS uygulamasının, taklit TMS'ye üstünlüğü olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmaya psikotik içerikli, intihar eğilimli ya da ağır depresyonu olan hastaların dahil edilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki bu farklılıklar; uyarılan beyin bölgesi, tedavi protokolü, kullanılan bobin ve belki de en önemlisi çalışmaya alınan hastaların komorbid tanılarında kaynaklanıyor olabilir.

TMS'nin tedaviye dirençli OKB hastalarında içgörü üzerine etkinliğini araştıran çalışma bizim bildiğimiz kadarı ile literatürde yoktur. Bu çalışmada gruplar



kendi içinde değerlendirildiğinde 4. hafta sonunda ADDÖ’de anlamlı azalma mevcut iken, 2 grup kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, YBOKÖ toplam puanlarındaki değişim ile uyumlu olup muhtemelen obsesif kompulsif yakınmaların şiddetindeki azalma ile ilişkili olabilir.

TMS’nin biriktiricilik üzerine etkisi ile ilgili randomize kontrollü çalışma olmayıp literatürde olgu sunumları mevcuttur (148). Bu çalışmada OFK’ye düşük frekanslı TMS’nin hem gruplar içinde hem de gruplar arasında çalışmanın hiçbir aşamasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu alanda daha geniş örneklem ile yapılacak çalışmalar TMS’nin biriktiricilik üzerine etkinliği açısından yol gösterici olabilir.

Bu çalışmada, rastgele ve çift kör olarak iki gruba ayrılan hastalar arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık başlangıç yaşı ve yatış sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Buna rağmen hastalık süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalık süresinin, TMS’nin etkinliğini yordayabileceği ile ilgili bir çalışma, bizim bildiğimiz kadarı ile literatürde yoktur.

TMS tedavilerinin 6-8 hafta gibi bu çalışmadan daha uzun sürelerde yapıldığında etkinliğinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 139, 147). Fakat 2-4 hafta süren tedavilere uyumun daha iyi olduğu ve daha uzun süreli tedaviler ile etkinlik açısından farklılık saptanmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (11, 149, 150). Bu çalışmada olduğu gibi haftada 5 gün 4 hafta boyunca süren tedavi protokollerinde çalışma durumu, şehir merkezinde yaşanmıyor olması ya da hastaneye ulaşım sorunlarının olması gibi sebepler çalışmadan ayrılan hastaların gerekçeleri olabilir.

Bu çalışma süresince hastaların kullanmış olduğu farmakolojik tedavide herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut farmakolojik tedavileri ve çalışma öncesi YBOKÖ toplam puanları göz önünde bulundurulduğunda, daha önce yapılan çalışmalar ile benzer şekilde tedaviye dirençli OKB hastalarında farmakolojik tedaviye ek olarak TMS tedavisi eklenmiştir (11, 139). Özellikle psikiyatrik hastalıklar içinde farmakolojik tedavi olmaksızın TMS tedavisini etkinliğini araştıran çalışmalar genellikle bağımlılık alanında olmakla birlikte, depresyon başta olmak üzere diğer çoğu psikiyatrik bozuklukta da farmakolojik

tedaviye ek olarak TMS tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (111, 113, 151). Brunoni ve ark. 2009 yılında yapmış olduğu metaanalizde, farmakolojik tedavilere ek olarak uygulanan somatik tedavilerde plasebo etkisinin çoğunlukla yüksek olduğunu belirtilmişlerdir (152). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise daha önce uygulanmış ve başarısız sonuçlar alınmış çok sayıda farmakolojik ve psikoterapötik müdahaleden sonra bile bazı hastaların iyileşme umutların ve inançlarının güçlü plasebo etkisi yarattığı, ayrıca bu hastaların alanında uzman kişilerle daha sık ve uzun görüşmeler yapabilme imkanı bulabilmesinin yakınmalarında azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (153). Bu çalışmada gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde YBOKÖ'deki azalmada anlamlı farklılık saptanırken, gruplar arası farklılık saptanmaması; çalışmaya dahil edilen hasta grubunun tedavinin plasebo etkisinden anlamlı şekilde etkilendiğini göstermektedir.

TMS tedavilerinin en ciddi yan etkisi nöbet, en sık yan etkisi baş ağrısıdır. 4 hafta boyunca haftada 5 gün ve günde 2 seans düşük frekanslı (1 Hz) TMS tedavisini çalışmaya katılan tüm hastalar iyi tolere etmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 9'unda yan etki görülmüş olup en sık yan etki baş ağrısıdır ve hiçbir hastada nöbet görülmemiştir. (Tablo 12). (*Teta-burst*) Teta patlamalı TMS, derin TMS ve DBS gibi TMS'ye kıyasla daha yüksek frekanslı ve daha derin etkinlik görülen tedavi yöntemlerinde nöbet ve kafaii kanama gibi ciddi yan etkiler daha sık görülmektedir (118, 143, 144). Bu çalışmada elde edilen yan etkiler ile ilgili bulgular literatür ile uyumludur (121) (154). En sık görülen baş ağrısı yan etki muhtemelen uygulama esnasında günde yaklaşık 40 dakika boyunca aynı postürde durmaktan dolayı ya da TMS'nin manyetik alan etkisi ve sesine bağlı olabilir.

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğu gibi OKB tedavisinde TMS'nin tedaviye farklı yanıt oranları mevcut olup, bu durum pek çok sebepten kaynaklı olabilir. OKB tedavisinde TMS uygulamasının endikasyonları ve protokolü hakkında henüz standardizasyonun olmaması önemli bir sorundur. Uyarının verileceği bölgenin seçimi ve hangi yöntemle belirlenerek tedavi uygulandığı, ne kadar sayıda, motor eşikte, sıklıkta, sürede TMS'nin uygulanması gerektiği tartışmalıdır. TMS'nin etki mekanizmasının henüz net olmayışından ötürü tedaviye yanıtın öngörücülerini veya klinik farklılıkların (yaş, cinsiyet, hastalık süresi gibi sosyodemografik veriler) nasıl ve ne şekilde yönetileceğinin

bilinmemesi de bir diğerk sorundur. TMS tedavi öncesi, TMS tedavi süreci ya da sonrasında hastaların aldığı psikoterapi ve/veya farmakoterapideki farklılıklar ve tedaviye tolerans, çalışmaya dahil olan hastalarla görüşen araştırmacının hastalara karşı tutumu, hastalara uygulanan ölçeklerin farklı olması, yine TMS tedavisi uygulayan yardımcı sağlık personelin deneyimi ve hastalara karşı tutumunun farklılık göstermesi önem arz eden diğerk durumlardır.

Çalışmada, maliyet ve deneyimli personel eksikliği kaynaklı nöronavigasyon yöntemlerinin ve taklit (*sham*) başlık kullanılmaması, tedavi etkinliği açısından çalışma sonrası kısa ve uzun süreli takiplerin yapılamamış olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında düşünülebilir.

Bu çalışma randomize, çift kör, taklit kontrollü ve çapraz geçişli şekliyle, aktif TMS uygulamasının taklit TMS uygulamasına göre obsesif kompulsif semptomlarda tedavi etkinliği açısından üstünlüğü olmadığını, aynı zamanda dirençli OKB'ye eşlik eden depresyon, anksiyete, biriktiricilik ve içgörü açısından da anlamlı üstünlüğü olmadığı ortaya koymuştur.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar; OFK'yi daha etkin şekilde uyarabilecek, daha derine manyetik alan ulaştırabilecek tekniklerin kullanıldığı çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir. Gelecek çalışmaların, semptom çeşitliliğine göre OKB alt tiplerini dikkate alması ve OFK dışındaki tedavi hedeflerinin de araştırılması faydalı olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Öztürk M. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 364-378.
2. Tükel R, Demet M, Topçuoğlu V. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. Anksiyete Bozuklukları (Eds R Tükel, T Alkın). 2006;277-298.
3. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. The Journal of clinical psychiatry. 1994.
4. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2002;5(2):181-191.
5. Tükel R. Dirençli obsesif kompulsif bozukluğun tedavisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2014;4:249-259.
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet. 1985;325(8437):1106-1107.
7. Bolu A, Erdem M, Öznur T. Transkraniyal manyetik stimülasyonun psikiyatride tanısal amaçlı kullanımı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2013;5(4):378-387.
8. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. Journal of psychiatric research. 2013;47(8):999-1006.
9. Ma Z-R, Shi L-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): a meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of clinical and experimental medicine. 2014;7(12):4897.
10. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimarães FB, et al. Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: an updated systematic review and meta-analysis. The journal of ECT. 2016;32(4):262-266.

11. Zhou D-D, Wang W, Wang G-M, Li D-Q, Kuang L. An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*. 2017;215:187-196.
12. Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *The Psychiatric quarterly*. 2018;89(3):645-665.
13. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*. 2005;57(8):901-910.
14. Rubin RT, Ananth J, Villanueva-Meyer J, Trajmar PG, Mena I. Regional <sup>133</sup>xenon cerebral blood flow and cerebral <sup>99m</sup>Tc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. *Biological Psychiatry*. 1995;38(7):429-437.
15. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(20):2121-2134.
16. Barahona-Corrêa JB, Camacho M, Castro-Rodrigues P, Costa R, Oliveira-Maia AJ. From thought to action: how the interplay between neuroscience and phenomenology changed our understanding of obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in psychology*. 2015;6:1798.
17. Berrios GE. *The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century*: Cambridge University Press; 1996.
18. DSM-III: *Diagnostic and statistical Manual of mental disorders III*. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.
19. DSM-III-R: *Diagnostic and statistical Manual of mental disorders III-R*. American Psychiatric Association, Washington DC. 1987.
20. Charley DS. *Anksiyete Bozuklukları*. Sadock BJ, Sadock VA . Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Volum II, 8th ed ,çev.ed. H Aydın, A Bozkurt. Günes Kitabevi, Ankara. 2007; 1718-1800

21. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV, 1994). E Koroğlu (çev. ed.), dördüncü baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995

22. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013;129 –140.

23. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*. 2010;15(1):53.

24. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comprehensive psychiatry*. 2004;45(5):367-74.

25. Demet MM. Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2005;15:45-52.

26. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(4):335-341.

27. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1990;29(3):407-412.

28. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1983;40(10):1085-1089.

29. Cavallini M, Bellodi L. Genetics of Anxiety Disorders: Part I. An Introduction to Clinical Management and Research. 2001:26.

30. Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain and development*. 2003;25:S55-S61.

31. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *American journal of medical genetics*. 2002;114(5):541-552.

32. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):281-283.

33. Karshoğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2007;10(3):3-13.
34. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34(3):307-311.
35. Swedo S, Snider L. The neurobiology and treatment of obsessive compulsive disorder. *Neurobiology of Mental Illness*. 2004:628-638.
36. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry Supplement*. 1998(35):26-37.
37. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(3):525-549.
38. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2000;47(4):296-304.
39. Servaes S, Glorie D, Stroobants S, Staelens S. Neuroreceptor kinetics in rats repeatedly exposed to quinpirole as a model for OCD. *PloS one*. 2019;14(3):e0213313.
40. Alves-Pinto A, Rus OG, Reess TJ, Wohlschläger A, Wagner G, Berberich G, et al. Altered reward-related effective connectivity in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2019;44(3):1-12.
41. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):564-576.
42. Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry Supplement*. 1998(35):13-20.
43. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, et al. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA psychiatry*. 2013;70(6):619-629.
44. Kim DD, Barr AM, White RF, Honer WG, Procyshyn RM. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms: mechanisms and treatment. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2019;44(1):71.



45. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2003;54(8):1111-1118.
46. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *International clinical psychopharmacology*. 1996;11:3-12.
47. Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-Hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and controls. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(6):540-547.
48. Zohar J. Is 5-HT<sub>1D</sub> involved in obsessive-compulsive disorder? *Eur Neuropsychol*. 1996; 6:54-55.
49. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS spectrums*. 2007;12(S3):14-27.
50. Eşel E. Obsesif kompulsif bozukluğun biyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*.3(1):46-55.
51. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;769:1-13.
52. Charney DS, Buxbaum JD, Sklar P, Nestler EJ. *Neurobiology of mental illness*: Oxford University Press; 2013.
53. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;43(9):623-640.
54. Rosenberg DR, MacMASTER FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(9):1096-1103.
55. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*. 2004;174(4):530-538.
56. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(3):362-373.

57. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1735.
58. Topçuoğlu V. Psychoanalytic views on obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;6(1):46-50.
59. Tükel R, Polat A, Özdemir Ö, Aksüt D, Türksöy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(3):204-209.
60. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. *Behaviour research and therapy*. 1978;16(4):233-248.
61. Organization WH. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. 1992. Geneva: WHO.
62. Karamustafaloğlu O, Karamustafaloğlu N. Obsesif kompulsif bozukluk ve komorbid durumlar *Psikiyatri Dünyası*. 2001;5:62-67.
63. Hofmeijer-Sevink MK, van Oppen P, van Megen HJ, Batelaan NM, Cath DC, van der Wee NJ, et al. Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: the Netherlands OCD Association study. *Journal of affective disorders*. 2013;150(3):847-854.
64. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif kompulsif bozukluğun eksen I ve Eksen II bozuklukları ile birlikteliği. *Türkiye’de Psikiyatri*. 2006;8(1):1-5.
65. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1998;248(5):240-244.
66. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in neurobiology*. 2004;72(3):195-221.
67. Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder: In Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. *Textbook of Psychiatry Fifth ed Virginia City: The American Psychiatric Publishing*. 2008:505-609.
68. Köroğlu E. Anksiyete Bozuklukları, *PsikoNezoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2004. 325-381.
69. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(2):121-127.

70. Tükel R. Dirençli obsesif kompulsif bozukluğun tedavisi, Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2014;4: 249-59.

71. Tükel, R, Demet MM. Obsesif-kompulsif bozukluğun farmakoterapisi, Anksiyete Bozuklukları'nda. Tükel R, Alkın T (Ed.), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 2006;339-61

72. Lack CW. Obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatments and future directions for research. World journal of psychiatry. 2012;2(6):86.

73. Laposa JM, Hawley LL, Grimm KJ, Katz DE, Rector NA. What Drives OCD Symptom Change During CBT Treatment? Temporal Relationships Among Obsessions and Compulsions. Behavior therapy. 2019;50(1):87-100.

74. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. The Journal of clinical psychiatry. 2002;63:20-29.

75. Greenberg BD, Rezai AR. Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry. CNS spectrums. 2003;8(7):522-526.

76. Rasmussen S, Eisen J, Pato M. Current issues in the pharmacologic management of obsessive compulsive disorder. The Journal of clinical psychiatry. 1993;54:4-9.

77. Tükel, R, Demet MM. Obsesif-kompulsif bozukluğun farmakoterapisi, Anksiyete Bozuklukları'nda. Tükel R, Alkın T (Ed.), Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 2006;339-61

78. Bulut H, Sayar GH. Transkraniyal Manyetik Uyarımın Kısa Tarihçesi. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics. 2017;10(2):65-71.

79. d'Arsonval M. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. Comput rend Soc biol. 1896;3:430-451.

80. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:527-565.

81. Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R, et al. Magnetic brain stimulation: safety studies. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control. 1995;97(1):36-42.

82. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic

stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*. 2009;120(12):2008-2039.

83. Ruohonen J. Background physics for magnetic stimulation. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 56: Elsevier; 2003.3-12.

84. Bayram A, Tarhan N. Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2017;10(2):72-8.

85. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical neurophysiology*. 2001;112(2):250-258.

86. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation*. 2013;6(1):1-13.

87. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques. *Transcranial magnetic stimulation*: Springer; 2014.3-13.

88. Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clinical neurophysiology*. 2004;115(7):1697-1708.

89. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clinical neurophysiology*. 2005;116(4):775-779.

90. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2007;24(1):31-38.

91. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(7):559.

92. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B, Institute NYSP, NY U. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(1):142-147.

93. Rothwell J. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of neuroscience methods*. 1997;74(2):113-122.
94. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *The Journal of Physiology*. 1993;466(1):521-534.
95. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The mechanism of action of rTMS. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders*: Springer; 2013.13-27.
96. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The Journal of physiology*. 1998;511(1):181-190.
97. Ziemann U. TMS and drugs. *Clinical neurophysiology*. 2004;115(8):1717-1729.
98. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. 1998;51(5):1320-1324.
99. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(12):2584-2596.
100. Davila-Pérez P, Pascual-Leone A, Cudeiro J. Effects of Transcranial Static Magnetic Stimulation on Motor Cortex Evaluated by Different TMS Waveforms and Current Directions. *Neuroscience*. 2019;413:22-30.
101. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon C, Filipovic S, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Experimental brain research*. 2001;140(4):453-459.
102. Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(3):1115-1123.
103. Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, Horvath JC, Halko M, Eldaief M, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain topography*. 2011;24(3-4):302.

104. Speer A, Benson B, Kimbrell T, Wassermann E, Willis M, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of affective disorders*. 2009;115(3):386-394.
105. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*. 2003;54(5):504-514.
106. Millet B, Dondaine T, Reymann J-M, Bourguignon A, Naudet F, Jaafari N, et al. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One*. 2013;8(1):e53241.
107. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(8):946-955.
108. Blom RM, Figeo M, Vulink N, Denys D. Update on repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: different targets. *Current psychiatry reports*. 2011;13(4):289-294.
109. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(6):867-869.
110. Lusicic A, Schruers KR, Pallanti S, Castle DJ. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:1721.
111. Daskalakis Z. Neurophysiological Mechanisms of rTMS Efficacy in Treatment Resistant Depression. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2019;12(2):544.
112. Zhuo K, Tang Y, Song Z, Wang Y, Wang J, Qian Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019;15:1141.
113. Koek RJ, Roach J, Athanasiou N, van t Wout-Frank M, Philip NS. Neuromodulatory treatments for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019.

114. Watts BV, Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain stimulation*. 2012;5(1):38-43.
115. Westwood S, Radua J, Rubia K. Non-invasive brain stimulation as an alternative treatment for ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2019;12(2):502.
116. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G. rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behavioural neurology*. 2014;2014.
117. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(1):131-147.
118. Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain stimulation*. 2009;2(4):246.
119. Gillick BT, Rich T, Chen M, Meekins GD. Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. *BMC neurology*. 2015;15(1):248.
120. Gül IG, Sayar GH. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisinde Güvenlik ve Yan Etkiler. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*. 2017;10(2):154-60.
121. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and anxiety*. 2000;12(3):124-129.
122. Ozten E, Sayar GH, Karamustafalioglu O. Hypomanic shift observed during rTMS treatment of patients with unipolar depressive disorder: four case reports. *Annals of general psychiatry*. 2013;12(1):12.
123. George MS, Belmaker RH. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*: American Psychiatric Pub; 2000.
124. Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Translational psychiatry*. 2014;4(9):e436.
125. Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Ulivelli M, Bartalini S, Miniussi C, et al. A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(3):709-716.

126. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989;46(11):1006-1011.
127. Tek C, Uluğ B, Rezaki BG, Tanriverdi N, Mercan S, Demir B, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995;91(6):410-413.
128. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour research and therapy*. 1977;15(5):389-395.
129. Erol N, Savaşır I. Maudsley obsesif kompulsif soru listesi. XXIV Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı, Ankara, GATA Basımevi. 1988:107-114.
130. Neziroglu F, McKay D, Yaryura-Tobias JA, Stevens KP, Todaro J. The Overvalued Ideas Scale: development, reliability and validity in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 1999;37(9):881-902.
131. Tolin DF, Frost RO, Steketee G. A brief interview for assessing compulsive hoarding: the Hoarding Rating Scale-Interview. *Psychiatry research*. 2010;178(1):147-152.
132. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
133. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-259.
134. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32: 50-5.
135. Yazıcı MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998; 9: 114-7.
136. Cocchi L, Zalesky A, Nott Z, Whybird G, Fitzgerald PB, Breakspear M. Transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A focus on network mechanisms and state dependence. *Neuroimage-Clinical*. 2018;19:661-674.
137. Harika-Germaneau G, Langbour N, Thirioux B, Chatard A, Lafay-Chebassier C, Jaafari N. Randomized sham-controlled trial of continuous theta-burst



transcranial magnetic stimulation (cTBS) in the treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *L'Encéphale*. 2019;45:S71.

138. Singh S, Kumar S, Gupta A, Verma R, Kumar N. Effectiveness and Predictors of Response to 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The journal of ECT*. 2019;35(1):61-66.

139. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2009;11(5):226.

140. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimaraes FB, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ect*. 2016;32(4):262-266.

141. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):835-845.

142. Lapidus KA, Stern ER, Berlin HA, Goodman WK. Neuromodulation for obsessive-compulsive disorder. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):485-495.

143. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain stimulation*. 2018;11(1):158-165.

144. Haynes WI, Mallet L. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *European Journal of Neuroscience*. 2010;32(7):1118-1127.

145. Sarkhel S, Sinha VK, Praharaj SK. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *Journal of anxiety disorders*. 2010;24(5):535-539.

146. Mansur CG, Myczkowki ML, de Barros Cabral S, Sartorelli MdCB, Bellini BB, Dias ÁM, et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(10):1389-1397.

147. Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, Rodrigues de Souza E. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in

obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2012;24(4):437-443.

148. Dell'Osso B, Benatti B, Arici C. The Use of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) for Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Clinical Cases in Psychiatry: Integrating Translational Neuroscience Approaches*: Springer; 2019.277-293.

149. Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. 2006;332.

150. Ma XY, Huang YQ, Liao LW, Jin Y. A randomized double-blinded sham-controlled trial of a electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chinese Medical Journal*. 2014;127(4):601-606.

151. Liu T, Li Y, Shen Y, Liu X, Yuan T-F. Gender does not matter: Add-on repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for female methamphetamine dependents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019;92:70-75.

152. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2009;4(3):e4824.

153. Mommaerts J, Devroey D. The placebo effect: how the subconscious fits in. *Perspectives in Biology and Medicine*. 2012;55(1):43-58.

154. Zis P, Shafique F, Hadjivassiliou M, Blackburn D, Venneri A, Iliodromiti S, et al. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2019.

## EKLER

### EK-1

#### Sosyodemografik Veri Formu

---

Adı-soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Medeni durum:

Eğitim süresi:

Başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Hastanede yatış sayısı:

Komorbid psikiyatrik hastalık:

Ek hastalık:

Şuanda kullandığı ilaçlar:

Y-BOCS obs:

Y-BOCS komp:

Maudsley:

HAM-D:

HAM-A:

Biriktiricilik Ölç:

OVIS:

Büyüsel DÖ:

Barratt:

## EK-2

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

### YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)

		Puan
1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN	(0-4)	<input type="checkbox"/>
2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	<input type="checkbox"/>
5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE	(0-4)	<input type="checkbox"/>
7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	<input type="checkbox"/>
10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ AÇISI	(0-4)	<input type="checkbox"/>
12. KAÇINMA	(0-4)	<input type="checkbox"/>
13. KARARSIZLIĞIN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA	(0-4)	<input type="checkbox"/>
15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
16. PATALOJİK KUŞKU	(0-4)	<input type="checkbox"/>
17. GENEL ŞİDDET	(0-6)	<input type="checkbox"/>
18. GENEL DÜZELME	(0-6)	<input type="checkbox"/>
19. GÜVENİLİRLİK	(0-3)	<input type="checkbox"/>
<b>TOPLAM PUAN</b>		.....

### EK-3

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

### HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

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

## EK-4

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

### HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

## EK-5

### BİRİKTİRİCİLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Lütfen aşağıdaki maddeleri takip eden soruları cevaplandırmak için kullanın

0: Hiç

2: Hafif, bazen (haftada birden az) veya az sayıda gerekmeyen şeyleri satın almak

4: Orta, sürekli olarak (haftada bir ya da iki kez) veya bazen gerekmeyen şeyleri satın almak

6: Şiddetli, sıklıkla (haftada birçok defa) veya çok sayıda gerekmeyen şeyleri satın almak

8: Çok şiddetli, çok sık (her gün) veya çok büyük miktarlarda gerekmeyen şeyleri satın almak

1- Eşyaların sayısı veya birikmesi nedeniyle evinizdeki odaları kullanmakta zorluk yaşadığınız oluyor mu?

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Zorluk yok		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli

2- Diğer insanların kurtulmak isteyeceği sıradan şeyleri elden çıkarmakta (veya atmakta, satmakta, vermekte) ne kadar zorluk yaşıyorsunuz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Zorluk yok		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli

3- Bedava şeyleri biriktirmek, ihtiyacınız olmayan veya kullanabileceğinizden fazla şeyleri satın almakla ilgili ne ölçüde sorun yaşıyorsunuz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Hiç		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli

4- Eşyaların birikmesi, bir şeyleri elden çıkarma zorluğu veya gereğinden fazla edinmek - satın almak ile ilgili olarak ne kadar duygusal stres yaşıyorsunuz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Hiç		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli

5- Eşyaların birikmesi, bir şeyleri elden çıkarma zorluğu veya alma- satın alma yaşantınızı (günlük rutin, iş, okul veya sosyal aktiviteler, ailesel aktiviteler, ekonomik zorluklar) ne kadar bozuyor?

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Hiç		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli

## EK-6

### MAUDSLEY OBSESİF KOMPULSİF SORU LİSTESİ

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Size uygunsa "DOĞRU"yu uygun değilse "YANLIŞ"ı daire içine alınız. Lütfen soruların hepsini cevaplandırınız.

DOĞRU YANLIŞ

1. Bana bir hastalık bulaşır korkusuyla herkesin kullandığı telefonları kullanmaktan kaçınıyorum.
2. Sık sık hoşla gitmeyen şeyler düşünür, onları zihnimden uzaklaştırmakta güçlük çekerim.
3. Dürüstlüğe herkesten çok önem veririm
4. İşleri zamanında bitiremediğim için çoğu kez geç kalırım.
5. Bir hayvana dokununca hastalık bulaşır diye kaygılanırım.
6. Sık sık havagazını, su musluklarını ve kapıları birkaç kez kontrol ederim.
7. Değişmez kurallarım vardır.
8. Aklıma takılan nahoş düşünceler hemen her gün beni rahatsız eder.
9. Kaza ile bir başkasına çarptığımda rahatsız olurum.
10. Her gün yaptığım basit günlük işlerden bile emin olamam.
11. Çocukken annem de babam da beni fazla sıkmazdı.
12. Bazı şeyleri tekrar tekrar yaptığım için işimde geri kaldığım oluyor.
13. Çok fazla sabun kullanırım.
14. Bana göre bazı sayılar son derece uğursuzdur.
15. Mektupları postalamadan önce onları tekrar tekrar kontrol ederim.
16. Sabahları giyinmek için uzun zaman harcarım.
17. Temizliğe aşırı düşkünüm.
18. Ayrıntılara gereğinden fazla dikkat ederim.
19. Pis tuvaletlere giremem.
20. Esas sorunun bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmemdir.
21. Mikrop kapmaktan ve hastalanmaktan korkar ve kaygılanırım.



## EK-6 DEVAM

22. Bazı şeyleri birden fazla kontrol ederim.
23. Günlük işlerimi belirli bir programa göre yaparım.
24. Paraya dokunduktan sonra ellerimi kirli hissedirim.
25. Alıştığım işi yaparken bile kaç kere yaptığımı sayırım.
26. Sabahları elimi yüzümü yıkamak çok zamanımı alır.
27. Çok miktarda mikrop öldürücü ilaç kullanırım.
28. Her gün bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmek bana zaman kaybettirir.
29. Geceleri giyeceklerimi katlayıp asmak uzun zamanımı alır.
30. Dikkatle yaptığım bir işin bile tam doğru olup olmadığına emin olamam.
31. Kendimi toparlayamadığım için günler, haftalar, hatta aylarca hiçbir şeye el sürmediğim olur.
32. En büyük mücadelelerimi kendimle yaparım.
33. Çoğu zaman büyük bir hata ya da kötülük yaptığım duygusuna kapılırım.
34. Sık sık kendime birşeyleri dert edinirim.
35. Önemsiz ufak şeylerde bile karar verip işe girişmeden önce durup düşünürüm.
36. Reklamlardaki ampuller gibi önemsiz şeyleri sayma alışkanlığım vardır.
37. Bazen önemsiz düşünceler aklıma takılır ve beni günlerce rahatsız eder.

Kontrol Etme Altölçeği

Temizlik Altölçeği

Yavaşlık Altölçeği

Kuşku Altölçeği

Ruminasyon Altölçeği

[www.bilisseldavranisci.org](http://www.bilisseldavranisci.org)

Ad ve Soyad:

Tarih:

### AŞIRI DEĞER VERİEMİŞ DÜŞÜNCE ÖLÇEĞİ

Hastanın bugün de dahil olmak üzere geçen hafta içinde var olduğunu ifade ettiği obsesyon ve/veya kompulsiyonları için aşağıdaki soruları yanıtlayınız.

Hastada geçen hafta mevcut olan temel inancı belirtiniz. Bu puanlamacı tarafından yapılan değerlendirmeye göre, hastada en yoğun sıkıntı ya da sosyal ve mesleki işlevsellikte en ciddi bozulmaya yol açmış olan bir inanç olmalıdır (örn: hastaneyi ziyaret ettikten sonra uygun biçimde yıkanmazsam AIDS olurum; evden çıkarken sobayı kontrol etmezsem evim yanabilir; topladıklarımı atarsam önemli bilgileri kaybedebilirim; çekici değilim; burnum şekilsiz; benim kompleksim sivilcelerimdir, vb.). Puanlar hastanın inançlarını yansıtmalıdır (örn: hasta inancını ne kadar mantıklı buluyor; korkulan sonuçları önlemede kompulsiyonlar ne kadar etkili, vb.). **Yalnız obsesif kompulsif bozuklukla ilgili olan inancı belirtiniz. Bütün maddeleri hastanın inancını değerlendirmenize göre puanlayınız. İnancın, şiddeti, mantıklı olup olmadığı gibi çeşitli yönlerini değerlendirmek için her kategorinin altında yer alan üç sorudan yararlanabilirsiniz.**

Aşağıda, temel inancı belirtiniz:

---

---

---

---

Hastayı her bir madde için puanlarken, hastanın özgül inancını gözönüne alın. Örn: hastaneyi giderseniz, AIDS olacağınızda dair inancınız ne kadar güçlü?

#### 1) İNANCIN ŞİDDETI

Bugün de dahil olmak üzere geçen hafta:

Bu inancın doğru olduğuna ne kadar kuvvetle inanıyorsunuz?

Bu inancın doğru olduğundan ne kadar eminsiniz?

İnancınız siz ya da başka birisi tarafından sarsılabilir mi?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

İnanç  
çok zayıf

İnanç  
oldukça zayıf

İnanç  
güçlü olmaktan  
ziyade zayıf

İnanç  
zayıf olmaktan  
ziyade güçlü

İnanç  
oldukça güçlü

İnanç  
çok güçlü

(Çok zayıftan çok güçlüye doğru gidilen derecelendirme, inancın doğru olma olasılığına işaret etmektedir. Örn., çok zayıf düşük bir olasılığa; çok güçlü yüksek bir olasılığa karşılık gelir.)

## EK-7 DEVAM

Ad ve Soyad: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Puanlama maddesi 1: \_\_\_\_\_

### 2) İNANCIN AKLA UYGUNLUĞU

Bugün de dahil olmak üzere geçen hafta:

İnancınız ne kadar akla uygun?

İnancınız doğrulanabilir ya da makul görülebilir mi?

İnancınız mantıklı ya da akla uygun görünüyor mu?



Tümüyle  
mantıksız

Hemen hemen  
mantıksız

Çok mantıklıdan  
daha azı

Az mantıklıdan  
daha fazlası

Hemen hemen  
mantıklı

Tümüyle  
mantıklı

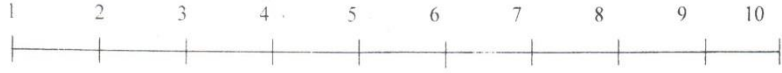
Puanlama maddesi 2: \_\_\_\_\_

### 3) GEÇEN HAFTA İNANCIN EN DÜŞÜK ŞİDDETİ

Geçen hafta için, bu inancın şiddetine vereceğiniz en düşük puan nedir?

Geçen hafta inancınız ne kadar zayıfladı?

Geçen hafta bir an için bile olsa, bu inancın doğru olup olmadığı konusunda kuşku duyduğunuz zamanlar oldu mu? Eğer öyleyse, bu konuda biraz daha fazla konuşun.



İnanç  
çok zayıf

İnanç  
oldukça zayıf

İnanç  
güçlü olmaktan  
ziyade zayıf

İnanç  
zayıf olmaktan  
ziyade güçlü

İnanç  
oldukça güçlü

İnanç  
çok güçlü

Puanlama maddesi 3: \_\_\_\_\_

### 4) GEÇEN HAFTA İNANCIN EN YÜKSEK ŞİDDETİ

Geçen hafta için, bu inancın şiddetine vereceğiniz en yüksek puan nedir?

Geçen hafta inancınız ne kadar kuvvetlendi?

Geçen hafta inancınızdan ne kadar emindiniz?



İnanç  
çok zayıf

İnanç  
oldukça zayıf

İnanç  
güçlü olmaktan  
ziyade zayıf

İnanç  
zayıf olmaktan  
ziyade güçlü

İnanç  
oldukça güçlü

İnanç  
çok güçlü

Puanlama maddesi 4: \_\_\_\_\_

## EK-7 DEVAM

Ad ve Soyad:

Tarih:

### 5) İNANCIN DOĞRULUĞU

Bugün de dahil olmak üzere geçen hafta:

İnancınız ne kadar kesin?

İnancınız ne kadar doğru?

İnancınız ne oranda yanlış?



Tümüyle  
doğru değil

Hemen hemen  
doğru değil

Çok doğrudan  
daha azı

Az doğrudan  
daha fazlası

Hemen hemen  
doğru

Tümüyle  
doğru

Puanlama maddesi 5: \_\_\_\_\_

### 6) İNANCIN BAŞKALARI TARAFINDAN PAYLAŞILMASININ BOYUTU

Toplumdaki diğer insanların sizinle aynı inanca sahip olmaları ne kadar mümkündür?

Başkaları inancınıza ne oranda katılmaktalar?

Başkaları inancınızı ne boyutta paylaşıyorlar?



Tümüyle  
uyuşmama

Hemen hemen  
uyuşmama

Çok uyuştan  
daha azı

Az uyuştan  
daha fazlası

Hemen hemen  
uyuşma

Tümüyle  
uyuşma

Puanlama maddesi 6: \_\_\_\_\_

### 7) BAŞKALARININ BENZER YA DA FARKLI BİR İNANCA SAHİP OLMALARI

Başkaları sizinle aynı inancı paylaşıyor mu? Evet \_\_\_\_\_ Hayır \_\_\_\_\_

Hasta evet yanıtı vermişse 7a'ya, hayır yanıtı vermişse 7b'ye geçiniz.

#### 7a) BAŞKALARININ AYNI İNANCA SAHİP OLMALARI

Başkalarının inancınıza katıldığını düşündüğünüze göre, bu kişilerin inancınız hakkında sizin kadar bilgili olduğunu düşünüyor musunuz?

Diğer insanların bu inanç hakkında sizin kadar bilgili olduğuna ne kadar inanıyorsunuz?

Başkalarının bu inanç hakkında sizin kadar bilgili olduğuna inanıyor musunuz?

## EK-7 DEVAM

Ad ve Soyad:

Tarih:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

---

Tümüyle Bilgisiz Biraz Bilgisiz Az bilgiliden Çok bilgiliden Hemen hemen Bilgisi kendisiyle aynı kendisi kadar bilgili daha fazlası daha azı kendisi kadar bilgili kendisiyle aynı

Puanlama maddesi 7a: \_\_\_\_\_

### 7b) BAŞKALARININ FARKLI İNANÇLARININ OLMASI

Başkalarının size katılmadıklarını düşündüğünüze göre, bu inanç hakkında sizden daha az bilgili olduklarını düşünüyor musunuz?

Diğer insanların bu inanç hakkında sizden daha az bilgili olduğuna ne kadar inanıyorsunuz?

Başkalarının bu inanç hakkında sizden daha az bilgili olduğuna inanıyor musunuz?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

---

Bilgisi Hemen hemen Çok bilgiliden Az bilgiliden Biraz Tümüyle kendisiyle aynı kendisi kadar bilgili daha azı daha fazlası bilgisiz bilgisiz

Puanlama maddesi 7b: \_\_\_\_\_

### 8) KOMPULSİYONLARIN ETKİLİLİĞİ

Bugün de dahil olmak üzere geçen hafta:

Anksiyete dışındaki olumsuz sonuçları önlemede kompulsiyonlar/törenselle davranışlar ne kadar etkili?

Korkulan sonucu durdurmada kompulsiyonlarınızın herhangi bir etkisi var mı?

Kompulsiyonlarınızın olumsuz sonuçları önlemeye yardımcı olabilmesi mümkün mü?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

---

Tümüyle Hemen hemen Çok etkiden Az etkiden Hemen hemen Tümüyle etkisiz etkisiz daha azı daha fazlası etkili etkili

Puanlama maddesi 8: \_\_\_\_\_

### 9) İÇGÖRÜ

Hastalığınızın bu inanca sahip olmanıza neden olduğunu ne oranda düşünüyorsunuz?

İnançlarınızın psikolojik ya da psikiyatrik nedenlere bağlı olma olasılığı ne kadardır?

İnancınızın bir hastalığa bağlı olduğunu düşünüyor musunuz?

## EK-7 DEVAM

Ad ve Soyad: \_\_\_\_\_

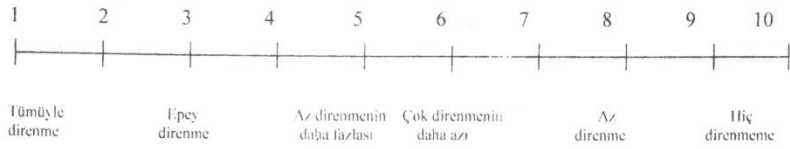
Tarih: \_\_\_\_\_



Puanlama maddesi 9: \_\_\_\_\_

### 10) DİRENCİN GÜCÜ

İnancınızı aklınızdan atmak için ne kadar enerji harcıyorsunuz?  
İnancınızı değiştirmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz?  
İnanacınıza direnmeye kalkışıyor musunuz?



Puanlama maddesi 10: \_\_\_\_\_

### 11) İNANCIN SÜRESİ

a) Bu inanca sahip olduğunuz zaman içinde hiç dalgalanma oldu mu?

Eğer öyleyse hangi zaman dilimi içinde?

Aşağıdakilerden birini işaretleyin:

Gün \_\_\_\_\_ Hafta \_\_\_\_\_ Ay \_\_\_\_\_ Yıl \_\_\_\_\_

b) Geriye dönüp baktığımızda ne kadar zamandır bu inancınız var?

Aşağıdakilerden birini işaretleyin:

Gün \_\_\_\_\_ Hafta \_\_\_\_\_ Ay \_\_\_\_\_ Yıl \_\_\_\_\_

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK**  
**KURULU**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

**(Çalışma grubu için)**

"Obsesif Kompulsif Bozukluk Tedavisinde Trasnkranial Manyetik Stimülasyonun Etkinliği" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); saplantı ve/veya zorlantıların görüldüğü, genellikle tekrarlayıcı olan, dönem dönem şiddetlenme gösteren, kişinin işlevselliğini bozan bir bozukluktur. Obsesyonlar istemsiz gelen, buna bağlı olarak tedirginliğe yol açan, kişinin benliğine yabancı olan (ego distonik) ve tekrarlayıcı özellik gösteren düşünceler, dürtüler (impulsar) veya düşlemler (imgeler) olarak tanımlanır. Kompulsiyonlar ise bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı istem dışı yineleyici davranışlar veya zihinsel eylemlerdir. Kompulsiyonlar önceleri obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı gidermek için yapılır. Daha sonra kompulsiyonlar denetlenemez hale gelir ve kompulsiyonun kendisi sıkıntıya neden olur.

Trasnkranial Manyetik Stimülasyon (TMS), bir bobin vasıtasıyla beyne manyetik uyarım verilen tetkiktir. Bozulmuş kortikal fizyolojiyi yani beynin duyguları ve düşünceleri düzenleyen hücre gruplarının bozulmuş faaliyetlerini düzenlemeyi amaçlar. Beynin içerisindeki doğal elektriksel süreçleri harekete geçirir. Yeni bir tedavi yöntemi olup ABD ,Kanda ve birçok ülkede yasal olarak kullanılan

uygulamadır. Türkiye’de halen hasta ve yakınlarının onamı alınarak birçok merkezde uygulanmaktadır.

TMS genel olarak tedaviye dirençli depresyon, bipolar bozukluk depresif atak, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları , şizofreninin işitsel halüsinasyonları, migren türü baş ağrıları ve kulak çınlaması gibi hastalıklarda kullanılmaktadır.

Nadir olgularda özellikle geçmişinde epilepsi (sara), hastalığı olanlarda nöbeti tetikleyebileceği bildirilmiştir. Gebelerde fetüs(cenin)’e 60 cm’den fazla yakın tutulmamalıdır. Kulak bölgesine uygulanmamalıdır. TMS uygulaması sonrası on hastadan birinde, tek doz ağrı kesici kullanımı ile veya birkaç saat içinde kendiliğinden geçen hafif baş ağrısı görülebilir. TMS uygulaması sonrası nadiren uyku bozukluğu görülebilir.

TMS uygulaması planlanan hastalarda kalp pili (pacemaker), yapak kalp kapakçığı, baş ve boyunda mermi çekirdeği veya metal aygıt, kulakta tüp veya işitme cihazı, gebelik ihtimali, geçirilmiş sara nöbeti, ailede sara hastalığı varlığı, inme yada başka nörolojik hastalık geçirme öyküsü, geçirilmiş beyin ameliyatı gibi durumlar varsa bunu mutlaka bildirilmesi gerekir.

Biz çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesine başvuran OKB tanısı olan hastalarda TMS tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, OKB hastalarında TMS tedavisi sonrası hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi, yaşam kalitesi ve işlevselliğin değerlendirilmesine katkıda bulunacak ,OKB tedavisinde ilaç kullanımına ek olarak yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesini sağlayarak hastalık ile etkin mücadeleye katkı sağlayacaktır.

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi’ne başvuran ve OKB tanısı olan 40 gönüllüyle yürütülecektir.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**



Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Çalışma **SADECE** Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran ve OKB tanısı olan 40 gönüllüyle yürütülecektir.

Her bir katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alınacaktır. Çalışmaya 18-65 yaş arası, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen kişiler dâhil edilecektir.

Hastalar 4 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 2 defa TMS tedavisi alacaktır.

Tedavinin başlangıcında, ortasında (2.hafta) ve sonunda (4.hafta) hastalar ile klinik görüşme yapılarak Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Biriktiricilik Değerlendirme Ölçeği, Aşırı- değerlenmiş Düşünce Ölçeği uygulanacaktır.

- **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Biz çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesine başvuran OKB tanısı olan hastalarda (TMS ) tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, OKB hastalarında TMS tedavisi sonrası hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi, yaşam kalitesi ve işlevselliğin değerlendirilmesine katkıda bulunacak, OKB tedavisinde ilaç kullanımına ek olarak yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesini sağlayarak hastalık ile etkin mücadeleye katkı sağlayacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Araştırmacınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim? (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Alper ZIBLAK

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 05057022664

**(Gönüllünün/Hastanın Beyanı) (Bu bölüm aynen korunacaktır)**

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Selim TÜMKAYA tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekime ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem**

halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğimi biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*).

- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adı, soyadı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için gerekli düzenlemeler yapılarak veli veya vasisinin onamı alınacaktır. Psikiyatrik ve Pediatrik çalışmalarda bu formdaki

“Görüşme tanığı” kısmının doldurulması zorunludur. Bu örnek form araştırcılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgileri içermektedir, gerektiğinde eklemeler ve düzenlemeler yapılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve kırmızı ile yazılmış kısımlar çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Araştırıcı dikkat çekmek istediği hususları açıkça vurgulamalıdır. Gönüllünün beyanı ve imzası aynı sayfada yer almalı; kesinlikle FARKLI sayfalarda OLMAMALIDIR.