

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

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA MEDİAL  
PREFRONTAL KORTEKS VE ANTERİOR SİNGULAT KORTEKSE DERİN  
TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYON UYGULAMASININ  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. UFUK ÖZER**

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

**DENİZLİ - 2023**

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

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA MEDİAL  
PREFRONTAL KORTEKS VE ANTERİOR SİNGULAT KORTEKSE DERİN  
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON UYGULAMASININ  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. UFUK ÖZER**

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

## TEŞEKKÜR

Eğitim ve çalışmanın tüm süreçlerinde emeğini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Selim TMKAAYA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca ğretimime katkılarının yanı sıra hayata dair de çok Şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OğUZHANOğLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŐCI, Prof. Dr. Glfizar Sözeri VARMA, Doç. Dr. AyŐenur İNCİ KENAR, Doç. Dr. Bengü YCENS, Doç. Dr. Tuğçe Toker UğURLU ve Dr. Öğr. Üyesi Osman TOPAK'a; tezimin istatiksels analizinde büyük katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Hande ŐENOL'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen dostlarım Dr. Alper MERT, Dr. Muhammet GÜNDÜZ, Dr. nder DEMİR, Dr. Vedat ELES, Dr. Duygu AL ve diğer tüm meslektaŐlarım,

TMS uygulamaları konusunda sonsuz yardımseverliği ile bana destek olan Psikiyatri Hemşireleri Rukiye GLKAYA ve Nuray SÜRMELİ' ye, uzmanlık eğitimim süresince destek ve anlayışlarından dolayı tüm hemŐirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize, çalışmamıza sağladıkları maddi desteklerinden dolayı Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' ne

Çalışmanın tüm sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen psikologlarımız iğdem TEKKANAT, Hidayet İMALI ve Vildan BOYACI' ya,

TanıŐtıđımız günden bugüne kadar her zaman yanımda olan ve en büyük desteği sağlayan sevgili eŐim Dr. Baran ÖZER' e ve bu süreçte hayatıma girerek en büyük Őansım olan kızım Deren Deniz ÖZER' e, en büyük saygıyı hak eden ve beni bugünlere getiren annem Hatice ÖZER, babam Ahmet ÖZER ve ayrıca kardeŐim Seda ÖZER' e teşekkür ve Őükranlarımı sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI.....</b>	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>X</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>XI</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>XIII</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>XV</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
<b>OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB).....</b>	<b>5</b>
Tanım.....	5
Tarihçe.....	5
Sınıflandırma.....	6
Epidemiyoloji.....	8
Semptomatoloji ve Klinik Seyir.....	9
OKB' nin Nörobiyolojisi.....	12
Nörogörüntüleme ve Nöroanatomi.....	12
OKB' de Nörotransmitterlerin Rolü.....	14
Serotonerjik Sistem.....	14
Dopaminerjik sistem.....	16
Glutamaterjik Sistem.....	18
OKB ve İmmünoloji.....	19
OKB ve Genetik.....	20
OKB ve Psikososyal Etkenler.....	21
Psikanalitik Görüş.....	21
Bilişsel Davranışçı Görüş.....	22
OKB ve Nöropsikoloji.....	22

Tersine Öğrenme: .....	23
OKB de Ayırıcı Tanı ve Komorbidite .....	24
OKB nin Tedavisi.....	25
Farmakoterapi .....	25
Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) .....	26
İlaç Dışındaki Biyolojik Tedavi Yaklaşımları .....	27
OKB de Tedaviye Direnç ve Yanıtsızlık.....	28
Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS).....	29
Genel Tanım .....	29
Tarihçe .....	29
Derin Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (dTMS) .....	30
dTMS, temel ilkeler ve uygulamaları .....	31
dTMS uygulamasının teknik yönetimi ve OKB tedavisinde kullanımı.....	32
dTMS Uygulamasının Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri .....	34
dTMS'nin OKB Dışındaki Kullanım Alanları .....	35
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>37</b>
<b>ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ .....</b>	<b>37</b>
Araştırma Örneklemi.....	37
ARAŞTIRMANIN AŞAMALARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	38
VERİ TOPLAMADA KULLANILAN MATERYALLER.....	41
Sosyodemografik Veri Formu.....	41
Kullanılan Ölçekler ve Nörokognitif Testler.....	41
Yale-Brown Obsessif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ) .....	41
Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ) .....	42
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	42
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) .....	43
Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI-Ö) .....	43
Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi (OTÖT).....	43
DERİN TMS (dTMS) VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ .....	45
Kişiselleştirilmiş Semptom Provokasyonu .....	46
İstatistiksel Analizler .....	47
Etik Komisyon Onayı .....	47

<b>BULGULAR</b> .....	<b>48</b>
Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	48
<b>ARAŞTIRMA SÜRECİNDE ELDE EDİLEN VERİLER</b> .....	<b>50</b>
Tedavi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması .....	50
dTMS Uygulaması ile İlgili Düşüncelerin Değerlendirildiği Anket Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	58
YBOKÖ Toplam ve OTÖT Ortalama Hata/Kural Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	59
TMS Uygulamasında Görülen Yan Etkilere Dair Bulgular .....	59
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>60</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>73</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>101</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devre. Pauls ve arkadaşlarından (2004) alınmış ve revize edilmiştir.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Şekil 2:** Araştırma tasarımının şematik gösterimi.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Şekil 3:** OTÖT şeması, Cools ve ark.(2002)' den alınıp revize edilmiştir.....44

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 2:</b> Hastaların Farmakoteröpatik ilaçları ve ortalama tedavi dozları.....	49
<b>Tablo 3:</b> YBOKÖ Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi, Gruplar Arası ve Değişim Farklarının Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4:</b> BOKÖ Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 5:</b> HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 6:</b> OTÖT Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 7:</b> TMS Uygulaması Sonrası (3.hafta) YBOKÖ' ye Göre Tedavi Yanıtları...56	
<b>Tablo 8:</b> Grupların TMS Uygulaması Öncesi (0. hafta) Ve Sonrası (3. hafta) Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)' ne Göre Karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 9:</b> Grupların Tedavi Öncesi TMS Uygulaması Hakkında Düşüncelerinin Değerlendirildiği Anket Çalışması.....	58
<b>Tablo 10:</b> Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler.....	59



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5-HIAA</b>	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
<b>5-HT</b>	Serotonin
<b>ASK</b>	Anterior Singulat Korteks
<b>BDT</b>	Bilişsel Davranışçı Psikoterapi
<b>BOKÖ</b>	Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
<b>COMT</b>	Katekol-O-metil transferaz
<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>dTMS</b>	Derin Transkranyal Manyetik Stimülasyon
<b>EKT</b>	Elektrokonvulsif Tedavi
<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>KGİÖ</b>	Klinik Global İzlenim Ölçeği
<b>KSTK</b>	Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal
<b>M-CPP</b>	Metaklorofenilperazin
<b>mPFK</b>	Medial Prefrontal Korteks
<b>MUP</b>	Motor Uyarılmış Potansiyeller
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartik asit
<b>OFK</b>	Orbitofrontal Korteks
<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OTÖT</b>	Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi
<b>PANDAS</b>	Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PEBL</b>	The Psychology Experiment Building Language Test Bataryası
<b>SGİ</b>	Serotonin Gerilim İnhibitörleri
<b>SSGİ</b>	Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
<b>tDCS</b>	Transkranyal Doğru Akım Stimülasyonu
<b>TMS</b>	Transkranyal Manyetik Stimülasyon
<b>YBOKÖ</b>	Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

## ÖZET

### **Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Medial Prefrontal Korteks Ve Anterior Singulat Kortekse Derin Transkranial Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Etkinliği**

Dr Ufuk ÖZER

Derin Transkranial Manyetik Stimülasyon (dTMS) uygulamasının, Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisi üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir. Çalışmamızın amacı, OKB hastalarında medial prefrontal korteks (mPFK) ve anterior singulat kortekse (ASK), yüksek frekanslı (20 Hz), günde 2 defa olmak üzere 30 seans dTMS uygulamasının eklemeye tedavisi olarak, obsesif-kompulsif belirtiler, eşlik eden depresyon ve anksiyete belirtileri ile tersine öğrenme üzerindeki etkinliğini araştırmaktır. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Habib Kızıldaş Psikiyatri hastanesi' ne başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre OKB tanısı almış, uygun süre ve dozda en az iki serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) ile tedaviye yeterli yanıt vermemiş olan 29 hasta ile tamamlanmıştır.

OKB hastaları, çalışmanın başında araştırma randomizörü adlı program ile randomize edilmiş, çift kör ve paralel gruplar olarak 14 kişilik hasta grubuna dTMS, 15 kişilik hasta grubuna ise taklit TMS uygulanmıştır. Çalışma bir katılımcı için hafta sonralı hariç üç hafta sürmüştür. Hastalara TMS uygulaması başında ve sonunda, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-Ö) ve Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi (OTÖT) uygulanmıştır. Ayrıca, her TMS seansı öncesi hastalara standardize edilmiş bireysel semptom provokasyonu uygulanmıştır. Çalışmanın başında her hastaya tedavi ile ilgili düşüncelerinin değerlendirildiği anket yapılmıştır, Hastaların mevcut ilaç tedavilerine çalışma süresince herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

TMS uygulaması sonrası gruplar karşılaştırıldığında; dTMS' nin pleseboya göre YBOKÖ toplam ve alt ölçek puanlarında anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü olduğu gözlemlenmiştir. YBOKÖ toplam puanlarındaki yüzdelik değişime göre, derin TMS grubunun % 35.7, taklit TMS grubunun ise %6.7 oranında tedaviye yanıt verdiği

saptanırken, KGI-Ö' ye göre derin TMS grubunun % 50, taklit TMS grubunun % 6.7 oranında tedaviye yanıt verdiği gözlemlenmiştir. BOKÖ toplam ölçeği ve bulaş/kirlenme, sorumluluk, kabul edilemez düşünceler alt ölçeklerine göre dTMS' nin taklit TMS' ye anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü olduğu görülmüştür. BOKÖ simetri/düzen alt ölçeği için iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HAM-D' ye göre iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken, HAM-A' ya göre derin TMS grubunun, taklit TMS grubuna anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü olduğu görülmüştür. OTÖT skorları değerlendirildiğinde, çalışma sonrası toplam deneme, her blok için toplam deneme ve her kural değişim için ortalama hata kategorilerinde, dTMS grubunun kendi içinde anlamlı sonuçlar elde edildiği gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası OTÖT skorları karşılaştırıldığında, doğru deneme ve her blok için doğru deneme kategorilerinde dTMS grubunun taklit TMS' ye kıyasla üstünlüğü olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, OKB hastaları üzerinde, çift koni bobin (*DCC-03-125-C*) kullanılarak mPFK ve ASK' ye yüksek frekanslı (20 Hz) dTMS uygulamasının etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. Randomize, çift kör ve paralel gruplar olarak tasarlanan çalışmamızda, dTMS' nin taklit TMS' ye üstün olduğu, ilaç tedavisine eklenmesiyle OKB belirtilerinde klinik olarak belirgin iyileşme sağladığı, anksiyete ve nispeten depresif belirtiler üzerinde fayda sağladığı ve tersine öğrenme üzerine önemli etkisinin olduğunu ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Derin Transkranyal Manyetik Stimülasyon, Medial Prefrontal Korteks, Anterior Singulat Korteks, Çift Koni Bobin (*DCC-03-125-C*), Obsesif Kompulsif Bozukluk, Bireysel Semptom Provokasyonu

## SUMMARY

### **The Effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation to the Medial Prefrontal Cortex and Anterior Cingulate Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder Patients**

Dr. Ufuk ÖZER

Studies investigating the effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) on the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) have attracted attention in recent years. The aim of our study was to investigate the efficacy of 30 sessions of dTMS in the medial prefrontal cortex (mPFK) and anterior cingulate cortex (ASK) on high-frequency (20 Hz), 2 times a day, on obsessive-compulsive symptoms, accompanying depression and anxiety symptoms and reverse learning as splicing therapy in OCD patients. The study was completed with 29 patients who were admitted to Pamukkale University Habib Kızıltaş Psychiatric Hospital, diagnosed with OCD according to DSM-5 diagnostic criteria, and who did not respond adequately to treatment with at least two serotonin reuptake inhibitors (SGIs) of the appropriate duration and dose.

OCD patients were randomized with the program called research randomizer at the beginning of the study, and dTMS was applied to 14 patients and imitation TMS was applied to 15 patients as double-blind and parallel groups. The study lasted three weeks for one participant, excluding the week afterward. At the beginning and end of TMS application, Yale-Brown Obsession Compulsion Scale (YBOCS), Dimensional Obsession Compulsion Scale (DOCS), Hamilton Depression Assessment Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Assessment Scale (HAM-A), Clinical Global Impression Scale (CGI-I) and Probabilistic Reverse Learning Test (PRLT) were applied to the patients. In addition, standardized individual symptom provocation was applied to patients before each TMS session. At the beginning of the study, a questionnaire was made to each patient in which their thoughts about the treatment were evaluated, and no intervention was made to the existing drug treatments of the patients during the study.

When the groups after TMS application are compared; it was observed that dTMS had an advantage over placebo that made a significant difference in the total

and subscale scores of YBOKÖ. According to the percentage change in the total scores of the ICO, it was observed that the deep TMS group responded to the treatment at a rate of 35.7% and the imitation TMS group at a rate of 6.7%, while the deep TMS group responded to the treatment at a rate of 50% and the imitation TMS group at a rate of 6.7% according to the KGI-Ö. According to the total scale of the BOKÖ and the subscales of contagion/contamination, responsibility, unacceptable thoughts, it was seen that dTMS had a superiority that made a significant difference to imitation TMS. There was no significant difference between the two groups for the BODO symmetry/order subscale. While there was no significant difference between the two groups according to HAM-D, it was seen that the deep TMS group had a significant difference to the imitation TMS group according to HAM-A. When the OTÖT scores were evaluated, it was observed that significant results were obtained in the dTMS group itself in the total post-study trial, total trial for each block and average error categories for each rule change. When the post-treatment OTS scores were compared, it was found that the dTMS group was statistically superior to the imitation TMS in the correct trial and correct trial for each block categories.

In conclusion, this study is the first study investigating the efficacy of applying high-frequency (20 Hz) dTMS to mPFK and ASK using double cone coil (*DCC-03-125-C*) on OCD patients. In our randomized, double-blind and parallel groups, our study revealed that dTMS was superior to imitation TMS, that it provided clinically significant improvement in OCD symptoms with the addition of drug therapy, that it provided benefits on anxiety and relatively depressive symptoms, and that it had a significant effect on learning on the contrary.

**Keywords:** Deep transcranial magnetic stimulation, medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, double cone coil (*DCC-03-125-C*), obsessive-compulsive disorder, individual symptom provocation

## GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), tüm yaşam boyunca görülme sıklığı %2 - %3 olan ve hastaların sadece %40-%60 kadarının birinci basamak tedavi yaklaşımlarına kısmi yanıt verdiği, sosyal, mesleki ve birçok alandaki işlevselliği olumsuz etkileyen bir bozukluktur (1)(2)(3). Obsesyonlar (takıntı), endişe veya sıkıntıya neden olan tekrarlayan, egoya yabancı, basmakalıp düşünceler olarak tanımlanabilir. Kompulsiyonlar (zorlantı), genellikle obsesyonlara tepki olarak ortaya çıkan ve anksiyeteyi hafifletmek için yapılan ritüelleştirilmiş eylemlerdir. Spesifik semptomlar göz önünde bulundurulduğunda; bulaş ve kirlenme obsesyonları, istenmeyen, rahatsız edici düşünceler ile ilgili obsesyonlar, cinsellik ile ilgili veya dini obsesyonlar, düzen, simetri ve kesinlik ile ilgili obsesyonlar yer almaktadır. Aşırı temizlik, düzenleme, kontrol etme, sayma, tekrarlama veya güvence arama gibi davranışlar genellikle obsesyonların ortaya çıkardığı sıkıntıyı gidermek için yapılan kompulsiyonlardır. Ek olarak, bazı zamanlarda kompulsiyonlar aşırı derecede zaman alıcı veya zahmetli olabilir ve bu durum hastalarda genellikle kaygıya neden olur. Obsesyon ve kompulsiyonları tetikleyen şeylerden kaçınma davranışı, OKB hastalarında görülen ortak bir özelliktir (4)(5).

OKB, heterojen, geniş spektrumlu ve karmaşık bir nöropiskiyatrik bozukluktur (6)(7). OKB' nin etiyolojisinde biyolojik ve psikososyal etkenler rol almaktadır. Kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) nöral devrelerin disfonksiyonu nörobiyolojik modelin temelini oluştursa da beyin fonksiyon anormalliklerinin sınırları halen belirsizdir (8)(9).

Yapılan görüntüleme çalışmalarında; anterior singulat korteks (ASK), korpus kallozum ve kapsula internanın anteriorunda beyaz maddenin azalmış ve bütünlüğünün bozulmuş olduğu görülmüştür. Ek olarak pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmaları dahil olmak üzere yapılan fonksiyonel görüntülemelerde, özellikle kaudat çekirdek, putamen, anterior talamus, orbito frontal korteks (OFK) ve anterior singulat korteks (ASK) aktivasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Belirtilen bu beyin yapıları ve devrelerdeki aktivasyonun, obsesyonlara yönelik semptom provokasyonu ile daha da

arttığı ve farmakoterapi, psikoterapi ve diğer tedavi yaklaşımları sonrası semptomatik iyileşme ile azaldığı tespit edilmiştir (10).

OKB' de birinci basamak tedavi yaklaşımı, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), klomipramin ve bilişsel davranışçı terapiyi (BDT) kapsamaktadır. OKB hastalarının yaklaşık % 40 ile % 60 arası değişen oranda bu ilk basamak tedavi yaklaşımlarına yeterince yanıt vermediği görülmüştür. SSGİ' ler OKB' de etkili olmalarına rağmen klinik araştırmalardan elde edilen veriler çok sayıda hastanın tedaviye dirençli veya kısmi yanıt verdiğini göstermiştir (11). Bu sebeple günümüzde bu klasik tedavi yaklaşımlarına ek olarak Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS), transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS), Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) ve derin beyin stimülasyonunu (DBS) gibi ilaç tedavisinin spesifik olmayan farmakolojik modülasyonundan farklı olarak spesifik beyin yapılarını, nöroanatomik bağlantıları ve nöronal devreleri hedef alan nöromodülasyon tekniklerinin, OKB tedavisi için umut verici yeni tedavi yaklaşımları olduğu düşünülmektedir (12).

TMS cihazı, 1985' te Barker ve arkadaşlarının geliştirdiği ve bilim camiasına kazandırdığı, serebral korteks üzerinde noninvaziv ve nörofizyolojik etki sağlayan bir tıbbi cihazdır (13). TMS uygulaması, kafa derisi üzerine yerleştirilen bir bobin (coil) aracılığıyla meydana gelen manyetik alan ile korteksin uyarılması işlemi olarak tanımlanabilir. Bu uyarılma esnasında, uygulanan bölgenin hemen altında bölgesel bir depolarizasyon oluşturulmakta ve bu depolarizasyon sinapslarla bağlantılı diğer beyin bölgelerine yayılmaktadır.

Bu manyetik dalgalar deride ve beyin dokularında hasar oluşturmadan, ağrısız ve elektrik direncine yol açmadan iletilmektedir (14).

Son yıllarda yapılmış olan araştırmalarda, nöropsikiyatrik bozukluklara neden olan nörobiyolojik mekanizmalar incelendiğinde, birçoğunun beyinin yüzeysel olmayan bölgelerinde de yer aldığı görülmüş ve bu sebeple korteks yerine bu derin yapıların nöromodülasyonunun hastaların tedavisinde daha etkili alternatif tedavi seçenekleri sunabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak bu durum, kortikal bölgelerde nonspesifik alanlara etki etmeden "derin TMS" (dTMS) olarak adlandırılan, beynin daha derin dokularında bulunan spesifik nöroanatomik bölgeleri etkili bir şekilde indüklemek amacıyla yeni sarmal (coil) tasarımlarının geliştirilmesine neden olmuştur (15).



dTMS, daha derin beyin dokularına etki edebilmek için klasik TMS' nin modifiye edilmesiyle geliştirilmiş bir tıbbi cihazdır. Özellikle, ilaçsız, girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeden uygulanabilen ve uygulama sırasında hastanın bilincinin açık olduğu bir yöntemdir. Kafa cildine yerleştirilen uygun bobin (coil) vasıtasıyla hedeflenen bölgeye manyetik atımlar gönderilerek o bölgenin fiziksel olarak uyarılması sağlanır. Bu sayede, elektriksel aktivite ile işleyen sinir hücreleri, manyetik uyarım etkisiyle aktif hale gelir (16)(17)(18)(19).

Dairesel veya sekiz şekilli (Fo8) sarmallı geleneksel TMS kullanıldığında, bu tür sarmallar için doku derinliğinin bir fonksiyonu olarak elektrik alanı hızla azaldığından derin beyin bölgelerine ulaşılamaz. Bu nedenle, daha derin nöronal bölgeleri uyarmak için çok daha yüksek uyarım genliklerine ihtiyaç duyulmuştur (20). Çift koni bobin (21), Halo bobin (22) ve H-bobin (16) gibi dTMS için uygun bobin tasarımları, bu sınırlamaları aşmak için geliştirilmiştir. Daha derin alanlara penetrasyon sağlayan bu bobinler kullanılarak yapılan çalışmalarda, transsinaptik aktivasyonla daha derin beyin dokuları uyarılabilmektedir (23).

Yapılan araştırmalarda, mPFK ve ASK hedeflenerek yapılan yüksek frekanslı dTMS (HF-dTMS) uygulamasının OKB semptomlarını hafifletebileceği, yeni bir tedavi edici yöntem olarak kullanılabileceği, bu sonucun dTMS uygulamasının ASK aktivitesini doğrudan modüle edebilme etkisinden de kaynaklanıyor olabileceği gösterilmiştir. mPFK ve ASK üzerine yüksek frekanslı dTMS uygulaması ilk defa 2012-2014 yıllarında Lior Carmi ve arkadaşları tarafından yapılmış, bu çalışma 2018 yılında yayınlanmıştır. Yapılan çift kör, randomize plesebo (sham) kontrollü çalışmalar ve meta analizlerde, mPFK ve ASK uygulanan yüksek frekanslı (HF;20 Hz) dTMS tedavisinin klinik izlem ve ölçeklerinde ve semptom şiddetinde anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (3)(24).

Belirtildiği gibi literatürde daha önce tedaviye dirençli OKB hastalarında yüksek frekanslı (HF;20 Hz) dTMS uygulanmasının etkinliği ile ilgili nispeten yeterli sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada, her bir grupta en az 15 gönüllü OKB tanı hasta olacak şekilde randomize, çift-kör ve plesebo kontrollü olarak bir hasta grubuna mPFK ve ASK' ye yüksek frekanslı (20 Hz) ,günde 2 defa 30 seans dTMS ve diğer hasta grubuna günde

2 defa 30 seans taklit (sham) TMS uygulayarak, OKB hastalarında dTMS uygulamasının paralel gruplar arasında karşılaştırmalı olarak, tedavide etkinliği olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Hipotezi;

Tedaviye dirençli OKB hastalarında dTMS tedavisinin pleseboya göre daha etkili olacağı düşünülmüştür.

## GENEL BİLGİLER

### OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB)

#### Tanım

OKB tekrarlayıcı obsesyonların ve/veya kompulsiyonların görüldüğü, genellikle süreklilik gösteren, bazı zamanlar ise alevlenmeler şeklinde devam eden, kişinin sosyal, mesleki, diğer birçok alandaki işlevselliğini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ruhsal bozukluk olarak tanımlanmaktadır (5).

Obsesyonlar, kişinin iradesi dışında inatçı ve zorlayıcı (intrusive) bir şekilde aklına gelen, kaygıya neden olan ve yineleyici özellik gösteren imge, dürtü ve düşüncelerdir. Çoğunlukla kişi bu durumunu aşırı, mantıksız ve takıntılarının kaynağının kendisi olduğu şeklinde değerlendirir ve dış etkenler tarafından zihnine sokulduğunu düşünmez. Kişi, genel olarak obsesyonuna direnç gösterebilir; fakat kronik olgularda bu duruma tamamen teslim olmuştur veya kısmen direnebilmektedir.

Kompulsiyonlar, bireyin obsesyonlarına yanıt olarak ve bazı kurallara göre gerçekleştirmek mecburiyetinde olduğunu düşündüğü, yineleyen ve hedefe yönelik olan törensel davranışlar ya da düşünsel eylemlerdir. Bu davranış ve zihinsel eylemler, obsesyonların neden olduğu anksiyeteyi gidermek, korku yaratan durumlardan uzaklaşmak ya da önleyebilmek için yapılır. Ancak, yapılan bu kompulsif eylemler, önlenmesini arzuladığı şeyle gerçekçi bir şekilde bağlantılı olmadığı gibi aşırı düzeydedir. Kişi, kompulsiyonlarını gerçekleştirilmediği ve/veya bu durum engellendiği zaman yoğun bir kaygı yaşar. Bu kompulsif davranışlar dürtüsel bir eylemden, haz alma ve doyuma yönelik olmamasıyla farklılık göstermektedir (25).

#### Tarihçe

OKB, psikiyatri tarihi gözden geçirildiğinde tanımlanan ilk psikopatolojilerden biridir. Bu hastalığın belirtileri yaklaşık üç yüz yıldan günümüze kadar olan sürede literatürde yerini almıştır. İlk defa 1838 yılında araştırmacı klinisyen olan Esquirol tarafından bu hastalığın tanımı yapılmıştır. Geçmiş tarihlerdeki kaynaklar incelendiğinde bu hastalık, melankoli veya depresyonun bir belirtisi olarak değerlendirilmiştir. Yirminci yüzyıl başlarına gelindiğinde ise ayrı bir klinik sendrom olarak tanımlanmaya başlanmıştır (26).

20. yüzyıl ortalarında Janet, bu hastalığı ‘psikastenî’ adı altında incelemiş ve kompulsif ritüellerin davranışçı metodlar ile iyileştiğinden bahsetmiştir. S. Frued ise bu bozukluğu psikodinamik açıdan incelemiş ve temellendirmiştir. Aynı yüzyılda öğrenme kuramları ile obsesif kompulsif nevroz etiyojisine ve tedavisine önemli katkılar sağlanmıştır (27).

OKB ile ilgili ilk ilaç tedavisi girişimi 1967 yılında klomipramin denilen farmakolojik ajanın bulunması ve bu ilacın anti-obsesyonel etkisinin gösterilmesi ile olmuştur. Bu gelişmeden sonra BDT yaklaşımlarının bu bozukluğun sağaltımındaki spesifik etkinliğinin gösterilmesi, alternatif tedavi seçeneklerini ortaya çıkarmıştır. Özellikle ABD’ de yapılmış olan epidemiyolojik alan çalışmalarının sonuçlarının ortaya konmasına kadar olan süre içerisinde çok az görüldüğü varsayılan OKB’ nin sanılanın aksine çok daha yaygın olduğunun ortaya konması, bu hastalık ile ilgili çalışmaları artırmış ve hastalığın birçok yönden daha iyi anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarının daha da geliştirilmesine katkı sağlamıştır (28).

### **Sınıflandırma**

OKB ilk defa 1980 yılı içerisinde yayınlanmış olan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-III) ile düzenlenmiş ve tanısal sınıflandırmaya dahil edilmiş olup, 2000 yılında yayınlanan DSM-IV’ de ‘‘anksiyete bozuklukları’’ başlığı altında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’ nün yaptığı kalsifikasyonda ise bu hastalık, ‘‘nevrotik strese bağlı ve somatoform bozukluklar’’ içerisinde bulunmaktadır. 2013 yılında revize edilen DSM-V’ e göre ise OKB ‘‘anksiyete bozuklukları’’ başlığı altında değerlendirilmekten çıkarılıp, ‘‘takıntı-zorlantı bozukluğu (obsesif-kompulsif bozukluk) ve ilişkili bozukluklar’’ adı altında ayrı bir başlıkta değerlendirilmiştir (29).

*DSM-5’ e göre tanı ölçütleri;*

A. Obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin birlikte varlığı: *Obsesyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:*

1. Kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, kimi zaman istemeden gelen yineleyici ve sürekli düşünceler, imgeler ya da dürtüler.

2. Kişi, bu düşünce, imge ya da dürtüleri baskılamaya ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisini azaltmaya çalışır.

*Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:*

1. Kişinin takıntılarına karşı geliştirdiği, katı bir şekilde uygulamaktan kendisini alıkoyamadığı tekrarlayıcı davranışlar(örn. sık el yıkama ve duş alma, simetrik düzenleme, sürekli kontrol etme ve denetleme) veya zihinsel eylemler(ör. Dua etme gibi dini ritüeller, sayı sayma, bazı kelimeleri tekrar etme).
2. Bu davranış ve eylemleri kişi endişe ve sıkıntısından kurtulma ya da sıkıntısını azaltma veya korktuğu bir olaydan sakınma nedeniyle yapmasına rağmen, stres yükü azaltılmak istenen durumlarla gerçekçi bir şekilde ilişkili değildir ya da abartılı düzeydedir.

B. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar kişinin günde en az bir saat zamanını alır ya da klinik olarak belirgin bir endişeye, sosyal, mesleki ve diğer birçok alandaki işlevselliklerinde azalmaya sebep olur.

C. Bu semptomlar, herhangi bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D. OKB, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.

DSM-5' de belirtilen bu tanı kriterlerinin yanı sıra, içgörüyü değerlendirmek ve tikle ilişkisinin olup olmadığını belirtmek amacıyla dört belirleyici unsur tanımlanmıştır. (içgörüsü yeterince iyi veya iyi, içgörüsü kötü, içgörüsü olmayan/sanrısız inanışlar, tikle ilişkili olan)

OKB, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1992 tarihinde yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasında (ICD-10) "F42" kodu ile tanımlanmış olup, beş alt başlıkta yer almaktadır (30).

*ICD-10' a göre OKB alt tipleri;*

- F42.0: Obsesif düşüncelerin ve ruminsyonların baskın olduğu tip
- F42.1: Kompulsif davranışların baskın olduğu tip
- F42.2: Obsesif düşüncelerin ve davranışların birlikte olduğu tip
- F42.8: Diğer obsesif-kompulsif bozukluklar
- F42.9: OKB, belirlenmemiş

2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından revizyonu onaylanan ICD-11'de bu ruhsal bozukluk, OKB ve ilişkili bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmış olup; bu sınıflandırmada ilişkili belirtilere bağlı ortaya çıkan kanıtlar, yaygınlıkları ve geçerlilikleri göz önünde bulundurularak yeni tanısal alt başlıklar eklenmiştir. Bunlar; vücut dismorfik bozukluğu , koku alma referans bozukluğu, biriktirme bozukluğunu içermektedir (*ICD-10'da vücut dismorfik bozukluğu bir tür hipokondriyazis olarak tanımlanmaktadır*). Yapılan çalışmalarda, ICD-11 tanı kılavuzu referans alındığında ICD-10 tanı kılavuzuna kıyasla bu vakalara yaklaşımda daha doğru tanı konulabileceği şeklinde sonuçlanmıştır (31).

### **Epidemiyoloji**

Toplum kaynaklı yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; Bir insanın yaşamı boyunca % 2-3 oranında prevalansa sahip olan OKB, depresyon, alkol ve madde kötüye kullanımı ve anksiyete bozukluklarından sonra en sık rastlanan dördüncü ruhsal bozukluktur (32)(33). OKB' nin yıllık ve yaşam boyu olan prevalansının, dünyanın pek çok farklı ülkesinde yapılmış çeşitli araştırmalarda anlamlı bir tutarlık gösterdiği görülmüştür. Dört ayrı kıtada yapılmış olan bir taramada, OKB' nin yaygınlık oranının, %0.7 gibi düşük bir oranın bulunduğu, Tayvan haricinde ortalama %2 civarında olduğu belirtilmiştir (34). Aynı çalışmada, bu psikopatolojinin yaygınlığının

kadınlarda %0.9-3.4, erkeklerde %0.5-2.5 arasında değişen oranlarda olduğu görülmüştür.

Literatürdeki farklı çalışmalarda, erişkin yaştaki OKB tanısı alan hastalarda kadın ve erkeklerin eşit oranda olduğu görülmüştür (34)(35)(36). Çocuk ve ergenlerde ise OKB tanısı alan erkeklerin oranının kadınlara kıyasla 1.5-2.5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (37)(38).

OKB tanısı almış yetişkin 830 hastayı kapsayan klinik bir örnekleme, hiç evlilik yapmamış olan hastaların oranının % 48 olduğu görülmüştür (39). Türkiye’ de yapılan bir araştırmada ise, hiç evlenmemiş OKB tanısı alan hastaların oranı %68 bulunmuştur (40). Yapılan farklı çalışmaların verilerine göre, kadın hastalarda evli olma oranı, erkeklerden anlamlı ölçüde daha yüksektir (36)(41)(42)(43).

OKB tanısı genel olarak geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde konmaktadır. Başlangıç yaşının 20’ li yaşlarda olduğu belirtilmiştir (39)(42)(44). OKB tanısı almış olan erişkin hastaların % 30 ile % 50 arası dilimi kapsayanlar belirtilerinin çocukluk çağında başladığını, yaklaşık üçte ikisi ise 15 yaşından önce OKB tanısı aldığını belirtmişlerdir (45). Yapılan birçok araştırma göstermiştir ki, edinilen ortak erkek cinsiyetinde bu bozukluğun kadın cinsiyetine kıyasla daha erken yaşlarda başlamış olmasıdır (36)(41)(42)(43)(46)(47)(48).

### **Semptomatoloji ve Klinik Seyir**

OKB’ nin klinik belirtileri oldukça geniş bir spektrumda değerlendirilir ve belirtilerdeki bu farklılıklar, bozukluğun heterojen bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir (49).

Obsesyonlar ve kompulsiyonlar çoğu zaman birlikte görülürler. Kompulsif davranışların eşlik etmediği sadece obsesyonların görüldüğü durumlar; çoğunlukla cinsellik, saldırganlık ve beden ile ilgili takıntılar şeklindedir ve çok fazla görülmemektedir. Sadece kompulsiyonların olduğu durumlar da nadir görülmektedir ve çoğunlukla çocukluk çağındaki OKB tanısı almış hastalarda görülür.

Yapılan bir alan çalışmasında; 431 kişiden oluşan OKB tanısı almış hastaların % 91' inde obsesif ve kompulsif belirtiler bir arada görülürken, %8.5' inde sadece obsesif belirtiler, %0.5 gibi küçük bir oranda ise sadece kompulsiyonların olduğu görülmüştür (50).

Klinikte en fazla görülen kirlilik ve bulaş obsesyonlarında; hastalar kirlenmiş ve/veya sterilliği bozulmuş olduğu düşünülen nesnelere bakteri, virüs, mantar, idrar, gaita, kan, meni gibi etkenlerin kendisine bulaşabileceği kaygısı yaşarlar. Bu obsesyonlar neticesinde görülen davranışsal eylemler temizlik kompulsiyonlarıdır. Sık sık ve tekrarlayıcı biçimde el yıkama davranışı, en sık karşılaşılan temizlik kompulsiyonudur.

Bir davranışın ya da eylemin yapıldığından emin olamama durumu, kuşku veya şüphe obsesyonu olarak tanımlanmaktadır. Kuşku obsesyonlarına çoğu zaman tehlikeli bir durumla sonuçlanabileceği şeklinde kaygılar eşlik ettiğinden, sonrasında güvenliği sağlamak ve strese kurtulmak için kontrol etme kompulsiyonları gözlemlenir. Kontrol etme, bulaş ve kirlilik ilgili kaygıları azaltmak amacıyla da yapılabilir. Simetri ve düzen ile ilgili obsesyonlar, nesnelere, olayların belirli bir düzen, konum ve doğruluk içinde olması ya da eşyaların, çizgi vb. şeylerin tam bir simetri içinde olması ile ilişkili takıntılardır. Belirtilen bu obsesyonlara neticesinde düzen, doğruluk, denge, simetri sağlamak için eşya ve diğer nesnelere istenilen düzen ve simetri içinde tutmaya çalışma tarzındaki davranışlar, yani simetri ve düzen kompulsiyonları görülmektedir.

Agresyon içeren temalar, obsesif düşüncelerin içeriğinde ya da bu temalar ile bağıntılı çağrışımlarda epeyce yer almakta olup, saldırganlık obsesyonları olarak adlandırılan bu takıntılar, kendine, yakınına veya başka birine yönelik zarar verme ile ilgili düşünceler olarak tanımlanabilir.

Obsesyonlar bazen kişinin ahlak dışı, utanç verici ve kabul edilemez diye tanımladığı homoseksüellik gibi cinsel içerikli düşüncelerle ilişkilidir. Günaha girmek ile ilgili veya benzeri dinsel temaların görüldüğü dini obsesyonlar, batı toplumlarına kıyasla ülkemizde daha çok rastlanan bir obsesyon şeklidir.



Başka bir obsesyon şekli de ölümcül veya kötü gidişli bir hastalığa yakalanma düşüncesinin olduğu beden ile ilgili obsesyonlardır. Maddi ya da manevi değerinin gerçek anlamda olmadığı eşya vb. çoğu şeyin biriktirildiği, ihtiyaç olmamasına rağmen satın alındığı veya saklandığı şeklinde görülen durumlara istifleme kompulsiyonu denir. Tekrarlama tüm kompulsif eylemlerde görülen ortak bir özelliktir. Sürekli tekrarlayan şekilde dua etme, sayı sayma, belli kelimeleri tekrar etme, yineleyen düşünsel süreçler, zihinsel kompulsyonlardır (50).

OKB' de semptomlar çoğunlukla yavaş bir şekilde başlamakla birlikte, bu belirtilerin klinik anlamda belirli seviyeye ulaşması uzun zaman alabilmektedir. Ayrıca, bu hastaların bazılarında semptomlar, yakınlarının ölümü veya gebelik gibi stresörler sonrasında akut bir başlangıç da yapabilir.

Obsesyonlar ve kompulsiyonlar hastalık süresince yakınmaların şiddeti ve niteliği yönünden değişkenlik gösterebilmektedir. OKB tanısı alanlarda bu tarz klinik dalgalanmaların sık olarak bildirilmesinin yanında, uzun süre bu semptomların tamamen iyileşmesi veya tam remisyona sağlanmasının daha seyrek görülen bir durum olduğu düşünülmektedir. Çeşitli araştırmacılar OKB' nin klinik seyri hakkında çeşitli tanımlamalar yapmışlardır.

Rasmussen ve Tsuang'un yaptığı tanımlamada OKB hastaları, klinik özelliklerindeki farklılıklara göre; kötüleşmeyle giden, sürekli ve epizodik olmak üzere üç farklı kategoriye ayrılmıştır (35). Demal ve arkadaşları ise, daha geniş ve kapsamlı şekilde değerlendirerek, sürekli ve değişmeyen, kötüleşmeyle birlikte sürekli, iyileşmeyle birlikte sürekli, kısmi remisyona birlikte epizodik ve tam remisyona birlikte epizodik şeklinde OKB' yi beş farklı kategoride incelemişlerdir (51).

Farklı tanımlamalar nedeniyle epizodik OKB için yapılan çalışmalarda, birbirinden bağımsız görülme oranları elde edilmiştir. Epizodik OKB için Rasmussen ve Eisen % 2' lik bir orandan söz ederken (52), DSM' nin kitabında bu oran %5 olarak verilmiştir (29). Yapılan farklı araştırmalarda ise, epizodik grubun görülme oranının % 45.5 (53) ve % 27.4 (54) gibi yüksek değerlerde olduğu görülmüştür. Bazı araştırmalarda, süreğen ve epizodik OKB vakaları

arasındaki farklar incelenmiş, bu hastalardan epizodik grubun, süreğen gidişli gruba kıyasla daha geç tanı aldığı, kadın cinsiyetinde daha çok görüldüğü ve epizodik tipi OKB ve major depresyon arasında birbiri ile ilişkili özelliklerin olabileceğinden bahsedilmiştir (53).

OKB belirtileri aşırı bir kaygıya neden olmanın beraberinde, kişide zamanı verimli kullanamama, günlük sosyal ve diğer birçok etkinlikte aksaklık yaratacak seviyede bir yavaşlamadan da sorumlu olabilirler. Sonuç olarak, kişinin mesleki veya eğitimle ilgili işlevselliği, ikili sosyal ilişkileri ya da çevresiyle ilişkileri olumsuz etkilenir. Bu hastaların ortalama % 15' inde, mesleki ve diğer alanlardaki işlevselliklerindeki azalmanın zaman içinde giderek artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (46).

### **OKB' nin Nörobiyolojisi**

#### ***Nörogörüntüleme ve Nöroanatomi***

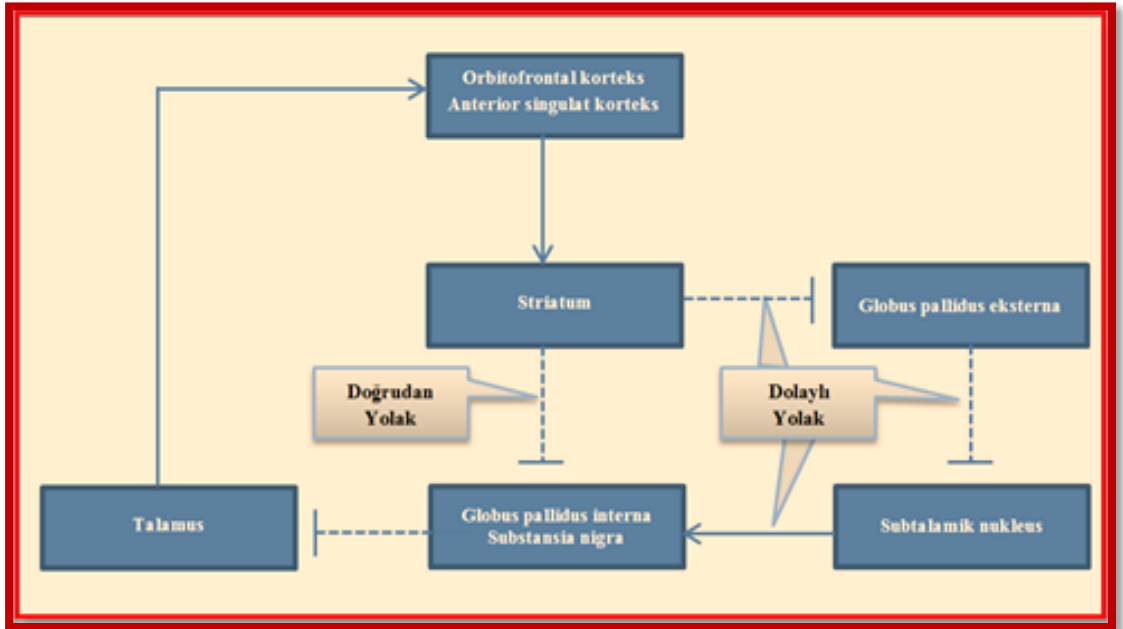
OKB, yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir ve günümüzde bu hastalığın nörobiyolojisini çözümlmek ve daha iyi anlamak için birçok araştırma yapılmaktadır (55).

Şizofreni hariç tutulduğunda, 1980' ler de başlanan nörogörüntüleme araştırmalarında OKB' li hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılıkların görüldüğü, başta gelen ruhsal hastalıklardan biridir. Başlıca yapılan analiz çalışmalarında gözlemlenen OFK, ASK ve kaudat nukleustaki artmış aktivitenin neticesinde, KSTK nörobiyolojik modeli gündeme gelmiştir (56). İlk zamanlar yapılan araştırmaların bir çoğunda KSTK modeli ön plandayken; ek olarak, son yirmi yıllık süreçte yapılan çalışmalar OKB' nin nörobiyolojisinde, parietal korteks, limbik sistem ve serebellumun bazı bölgelerinin de dahil olduğu beyin ağlarını gündeme getirmiştir (57).

Bu bozukluktaki nöroanatomik devre modellerini referans alan teorilere bakıldığında en önemli gelişmelerden biri, OKB' nin semptomatolojisiyle ilgili farklı davranışsal ve bilişsel yetilerin işlevinden sorumlu beyin ağlarına odaklanması olmuştur (58)(59). Alexander ve arkadaşlarının' nın yaptığı korteks ve bazal gangliyonlar arasındaki farklı bağlantıları inceleyen bir

çalışma (60), OKB' yi inceleyen bilim insanlarını, obsesif kompulsif davranışların nöroanatomik açıdan farklı bilişsel ve/veya motor işlevlerden sorumlu tutulan paralel KSTK devre döngülerine odaklanma konusunda motive etmiştir (61).

KTSK döngüsü incelendiğinde, frontal kortekste belirli bir alandan başlayıp striatumda sonlanan ve ardından bazal ganglionlar boyunca uyarıcı ve inhibe edici yollardan geçen projeksiyonlardan oluşmaktadır. Bu projeksiyonlar talamusa gider ve döngüyü tamamlamak için aynı korteks bölgesine tekrar döner (61), (Şekil 1).



Şekil 1: Kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devre. Pauls ve arkadaşlarından (2004) alınmış ve revize edilmiştir.

OKB nörobiyolojik açıdan incelendiğinde KSTK döngüsünün işlevinde bir fonksiyon bozukluğu olduğu tezi kabul görmektedir. Frontal korteks ve ASK' den gelen stimüle edici sinyaller striatumda toplanır. Bu sinyaller bu çekirdekte düzenli bir hale getirildikten sonra globus pallidusa ulaşarak inhibe edici etki gösterir. Belirtilen doğrudan yolağın etkisiyle globus pallidusun baskıladığı talamusun üzerindeki inhibitör etki sonlanır ve kortekse talamus tarafından gönderilen uyarıcı sinyaller ile istemli hareketler oluşur. Dolaylı yolağa bakıldığında ise, talamusa inhibe edici etki göstererek, devam eden bir hareketi sonlandırır ve bir diğer yanıtı geçilmesini sağlar. Doğrudan ve dolaylı

yolak arasında olan bu dengeli işleyişin, OKB' de doğrudan yolak tarafına doğru bozulduğu görülür ve orbitofrontal korteks, nukleus kaudatus ve talamusun ilgili alanlarında hiperaktivasyon meydana gelir. Frontal kortekste bu artan aktivasyonun, zorlayıcı ve yineleyen düşüncelerin nedeni olduğu öngörülürken, ASK' de artan aktivitenin, limbik sistem ve amigdala ile olan bağlantısı ele alındığında, yaşanan yoğun anksiyete ve korkunun bu anatomik bölge ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (62)(63).

Mataix-Cols ve arkadaşları yaptığı araştırmada, OKB' de görülen değişik özellikteki belirti ve davranışların kaynağını, fronto-striato-talamik döngüdeki farklı bölgeler ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmalarında, yıkama davranışını ventromedial prefrontal bölge ve sağ nukleus kaudatus, biriktirmeyi sol presantral gyrus ile sağ orbitofrontal korteks, kontrol etmeyi ise putamen-globus pallidus, talamus ve dorsal kortikal alanlar ile ilişkili bulmuşlardır (64).

Sonuç olarak, günümüzde OKB' nin nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılması, klasik tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen olgularda yeni ve etkili sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Yapılan fonksiyonel görüntüleme araştırmaları, KSTK devre modelini meydana getiren nöroanatomik yapılarda artan aktivite ile ilgili kanıtlar sunmuştur. Bu durum, OKB' nin tedavisinde TMS, dTMS, tDCS, DBS gibi yeni nöromodülatif tedavi yaklaşımlarına odaklanmayı sağlamıştır.(65)

## **OKB' de Nörotransmitterlerin Rolü**

### ***Serotonerjik Sistem***

OKB' de serotonin nörokimyası ile ilgili ilk bilgilere, SGI' lerin obsesif kompulsif belirtileri yatıştırdığının gözlemlenmesi sonucunda ulaşılmıştır. Serotonerjik etkili antidepresanların OKB belirtilerini yatıştırdığı gözlemlenmiş fakat, nöradrenerjik etkili antidepresanlarla istenilen etkinlikte sonuç alınamamıştır (66). Bu bozukluğun zemininde yatan psikopatolojiyi daha iyi açıklamak üzere serotonerjik sistemdeki bozuklukla ilişkili önemli bir varsayım, özellikle postsinaptik 5-HT reseptörlerinin aşırı duyarlılığıdır (67),

Son zamanlarda araştırmaların odağı postsinaptik serotonin reseptörlerinden presinaptik mekanizmalara doğru kaymıştır.

5-hidroksitriptofan (5-HTT) serotonerjik nöronların presinaptik ucuna gelir, sonrasında serotonin akson terminallerinden salınır ve 5-HTT ile sinaptik aralıktan uzaklaştırılır. OKB hastalarında, 5-HTT' nin periferdeki göstergesi olan trombosit hücrelerinde 3H-imipramin ve 3H-paroksetin bağlanma reseptörleri sayısının, normal insanlara kıyasla daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (68)(69). Ayrıca, 3H-imipramin yoğunluğunun fluvoksamin veya klomipramin tedavisinden sonra normal aralıktaki değerlerine döndüğu gözlemlenmiştir (69). SPECT ile yapılan görüntüleme çalışmalarında, tedavi almayan OKB hastalarında, poststaki 5-HTT yoğunluğunu gösteren belirteçlerde %25 oranında artış tespit edilmiştir (70).

OKB' de 5-HT1A, 5-HT1D ve 5-HT2C reseptörlerine güçlü afinitesi olan serotonin agonisti metaklorofenilperazin (m-CPP) ile yapılan provokasyon araştırmalarının bir çoğunda OKB semptomları daha şiddetlenirken, bazı araştırmalarda ise herhangi bir değişiklik olmadığu saptanmıştır (66). MK-212 denen ve 5-HT1A ile 5-HT2C reseptörlerine güçlü bağlanma özelliğinde olan ajan OKB tanısı almış kişilere uygulandığında, belirti şiddetini etkilememiştir (71). Başka bir 5-HT1A reseptör agonisti olan ipsapiron, OKB hastalarına ve kontrol grubuna verildiğinde, OKB semptomları bakımından her iki grup arasında yine herhangi anlamlı bir farkın olmadığu saptanmıştır (72). Bahsi geçen bu biyolojik ajanlardan OKB' nin semptom şiddetini tetikleyen m-CPP' nin, diğer ajanlardan farklı olarak 5-HT1D serotonin reseptörü ile etkileşiminin olması, bu reseptörün OKB nörobiyolojisinde önemli rol oynadığu yönünde değerlendirilmiştir. Bu duruma ek olarak; 5-HT1D reseptörüne agonistik etki gösteren sumatriptanın, OKB hastalarına verildiği araştırmalarda, hastaların semptomlarının kötüleşmesi, 5-HT1D reseptörlerinin OKB patofizyolojisindeki rolünü destekler nitelikte olan bir diğer bulgudur (73)(74).

5-HT1D serotonin reseptörü, genel olarak presinaptik sinir ucunda bulunan ve serotonin salınımını azaltan bir otoreseptördür ve OKB döngüsünde

yer alan beyin bölgelerinden prefrontal korteks ve bazal kaudat nükleusta yoğun olarak bulunmaktadır. Bir hipoteze göre, bu reseptörlerin, OKB hastalarının beyindeki duyarlılığının artmış olabileceği öngörülmektedir. Bu serotonin reseptörünün ayrıca postsinaptik uçta ikinci bir role sahip olduğu bilinmektedir. Hem presinaptik hem de postsinaptik bölgede 5-HT1D reseptörlerinin bulunması, bu reseptörün obsesif kompulsif düşünce ve davranışlar üzerindeki rolüne yönelik görüşleri desteklemektedir (66).

Serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA), OKB'li kişilerde kontrol grubuna kıyasla beyin omurilik sıvısında (BOS) daha yüksek düzeyde saptanması, serotonin ile ilgili görüşleri desteklemektedir. Ancak, günümüzde sadece bu hipotezin OKB gibi karmaşık bir bozukluğu tek başına açıklaması mümkün değildir. SGI ile tedavi gören OKB hastalarının en az %40' ın da belirgin bir iyileşme gözlenmemesi serotoninin bu bozukluğun psikopatolojisinde tek başına rol oynamadığının göstergesi kabul edilmektedir (75).

### ***Dopaminerjik sistem***

Dopaminin OKB patofizyolojisindeki rolü ile ilgili görüşlerin büyük çoğunluğu hayvan deneyleri sonucunda elde edilmiştir. Bunlardan birinde, uzunca bir süre seçici D2/3 reseptör agonisti olan quinpirol verilen farelerde, kontrol etme kompülsiyonuna benzer şekilde, ritüeli andıran bir dizi yineleyici davranış gözlemlenmiştir (76)(77). Bu deney hayvanlarıyla doku düzeyinde yapılmış olan postmortem çalışmalarda, sağ prefrontal korteks ve nükleus akumbensdeki dopamin seviyesinde artış saptanmıştır (78).

Dopaminerjik sistemin OKB' de, altta yatan rolünü daha iyi anlamak üzere, kan plazmasında ve BOS' ta dopaminin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) seviyelerine odaklanan çalışmalar yapılmıştır. Yapılan iki araştırmada, klomipramin ile tedavi edilen OKB hastaları, tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiş, BOS' ta HVA düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (79)(80). İlaç tedavisi almayan OKB hastaları ile sağlıklı grup arasında yapılan ve plazmadaki HVA seviyelerinin karşılaştırıldığı diğer bir araştırma da, iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (81).

Farklı olarak, Hollander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fenfluramin tedavisi sonrasında OKB tanısı alan kişilerde kontrol grubuna kıyasla HVA plazma düzeylerinde ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir (82). Marazziti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, medikal tedavi almayan OKB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunda dopamin gibi katekolaminlerin katabolizmasında yer alan sülfotransferans etkinliği, dopaminerjik transmisyonun arttığını gösterecek şekilde yüksek bulunmuştur (83).

Dopaminin işlevi, kokain, amfetamin gibi indirekt ve apomorfin, bromokriptin gibi direkt etkili dopamin reseptör agonistlerine karşı oluşan nörobiyolojik yanıtlarla da değerlendirilmektedir (84). Kokain, dopamin taşıyıcısına inhibitör etki gösterir ve dopaminin sinaptik aralıktaki seviyesini ve dopamin taşıyıcı miktarını artırır. Uzun süreli ve süregiden kokain kullanımı ile OKB belirtilerindeki artış birbiri ile korele bulunmuştur (85)(86). Amfetamin ve metilfenidat ile yapılmış olan araştırmalarda ise birbiriyle tutarlı olmayan sonuçlar alınmıştır. Bu ajanların bazı çalışmalarda obsesif kompulsif semptomları artırdığı veya ortaya çıkarttığı, bazılarında ise belirtilerde gerilemeye neden olduğu saptanmıştır. Ek olarak, belirtilen bu maddelerin dopaminerjik etkilerinin yanı sıra, norepinefrin ve serotonin salınımını arttırmasının da, göz ardı edilmemesi gerekmektedir (84).

Apomorfine, büyüme hormonu yanıtının değerlendirildiği iki araştırmadan birinde, OKB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında dopaminerjik işleyişte anlamlı farklılık olmadığını gösteren büyüme hormonu yanıtları saptanmış (87), diğer çalışmada ise, hasta grubunda, postsinaptik dopamin reseptörlerindeki hiposensitiviteyi gösteren apomorfine duyarsız büyüme hormonu yanıtı bulunmuştur (88). Aynı örnekleme yapılmış olan farklı bir araştırmada, OKB' li bireyler ve sağlıklı bireyler arasında apomorfin provokasyonuna kortizol yanıtlarının benzer olduğu saptanmış (89).

Yapılan bir SPECT görüntüleme çalışmasında, OKB' si olan kişilerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, sağ bazal gangliyonda daha yoğun dopamin taşıyıcı bağlanma oranları bulunmuş (90), bu hastaların SĞİ ile sağaltımı

sonrasında, dopamin taşıyıcı bağlanma yoğunluğunun ciddi oranda azaldığı gözlemlenmiştir (91).

Sonuç olarak, OKB' de dopaminin rolünü anlamak ve aydınlatmak amacıyla yapılan nörobiyolojik araştırmalar ve bazı dopaminerjik etkili ajanlarla yapılan farmakolojik provokasyon araştırmalarında birbiri ile korale sonuçlar elde edilmemiş olsa da, genel olarak araştırmalar OKB belirtilerinin artmış dopamin transmisyonu ile bağlantılı olabileceği yönünde değerlendirilmiştir (84).

### ***Glutamaterjik Sistem***

Temel olarak beyinde excitatory nörotransmisyon görevini üstlenen glutamatın, iyonotropik ve metabotropik olmak üzere bu nörotransmisyonu düzenleyen iki ana reseptörü bulunmaktadır. Glutamat ayrıca, hipokampüsteki sinir hücrelerinin plastisitesinde de önem taşımaktadır. Korteks ve limbik sistemdeki glutaminerjik salınım, stres ile aktive olmaktadır (92). Hipotalamusta, glukokortikoidlerin de etkisiyle stresin glutamat transmisyonunu arttırdığı saptanmıştır (93). Beyinde strese karşı oluşan yanıtın düzenlenmesinde büyük rolü, glutaminerjik yollar üstlenmektedir.

Transgenik deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada, farelerin dopamin D1 reseptör ekspresyonu korteks ve limbik hücrelerinde, kolera toksininin bir alt birimi ekspresyonu edilmiştir. Bu deneyin, OKB' de yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında elde edilen hiperaktif limbik ve kortikal nöronlara korale bir şekilde, aktivite hızlarını artırdığı varsayılmaktadır. Bu öngörüye, deney farelerinin OKB ve Tourette sendromunda görüldüğü gibi tekrarlayan davranışlar sergilemeleri neticesinde ulaşılmıştır (94). Özetle, kortikostriatal glutamat salınımının artış olan transgenik deney hayvanlarında gözlemlenen, tekrarlayıcı, kompulsif sıçrama ve kaşınma davranışının, OKB' deki saç ve deri yolma, ısırma şeklindeki benzer davranışların görüldüğü fenotipik özellikler ile uyumlu olduğu görülmüştür (95).

MK-801, NMDA glutamat reseptörünün nonkompetitif doza bağımlı antagonistidir. Bu ajan indirekt olarak presinaptik uçtaki glutamat



transmisyonunu artırarak, tekrarlayan davranışlara ve nöbet benzeri stereotipik hareketlerin artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, AMPA kainat reseptörüne antagonistik etki eden 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(f)quinoxaline (NBQX) denilen ajan, deney hayvanlarına verildiğinde OKB benzeri belirtilere neden olmaz iken, nöbet benzeri stereotipik davranışları azalttığı görülmüştür. Yapılan bu araştırmada, glutamaterjik etki eden ajanlarla OKB benzeri belirtilerin alevlenmesi, bu bozukluğun psikopatogenezinde ve sağaltımında artmış glutamat aktivitesinin önemine dikkat çekmiştir (96).

OKB' li bireylerin bazı beyin bölgelerinde, normal olmayan glutamat ve glutamin değerleri ölçülmüştür (97). Ölçülen bu glutamin; glutamat, glutamin, homokarnosin ve gama aminobütirik asit (GABA) düzeylerini göstermektedir. OKB tanısı almış bireylerde görülen striatumundaki glutamin artışı, KSTK devre modelinin artmış metabolik aktivitesi ile koreledir. SGI ile tedavi edilen ve fayda gören OKB' li bireylerde, bu glutamin seviyelerinin normal değer aralığına döndüğü saptanmıştır (98)(99). Başka bir çalışmada, ASK' de düşük glutamin seviyesinin olduğu görülmüştür (100). ASK' deki düşük glutamin seviyesi ve nükleus kaudatustaki artmış glutamin yoğunluğu, OKB' de ASK ve bazal ganglion hacimleri arasında ters orantılı bir bağlantının olduğu sonucunu destekleyen daha önceki araştırmalara paralel bir bulgudur (94). OKB' de artmış glutamaterjik aktiviteyi gösteren en önemli bulgulardan biri, BOS' ta artmış glutamat düzeyidir (101).

### **OKB ve İmmünoloji**

İmmünolojik mekanizmaların, bazı OKB alt tiplerinin patogenezinde rol oynadığına dair çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir. A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu, bazal gangliyonlarda antikor ve doku antijeni etkileşimi sonucunda, kortiko-striatal döngüde yavaşlama ve OKB belirtilerinin ortaya çıktığı görülmüştür.

Yukarıda bahsi geçen A grubu bakterilerin sebep olduğu pediatrik hasta grubuna ait olan OKB ve tik bozukluklarına, streptokoklarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS) denmiştir (102). Çocukluk

çağında OKB tanısı alan bireyler ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, romatizmal ateş sensitivitesinin bir belirteci olan B-lenfosit antijeni D 8/1 7' nin hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (103).

Özellikle çocukluk çağında immünolojik yanıt ve OKB patogenezinin birbiri ile ilişkili olduğu bilinmesine karşın, erişkin OKB' sinin zeminindeki immünolojik nedenler üzerinde yeterince durulmamıştır. OKB ve plazma sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kısa zaman önce yapılmış olan bir çalışmada, OKB' li kişilerde kontrol grubuna kıyasla, NK ve TNF-a etkinliğinde ciddi bir azalma ve IL-6 değerinde anlamlı bir düşme eğilimi gözlemlenmiştir (104).

### **OKB ve Genetik**

Son zamanlarda aile çalışmalarının yanında, OKB' nin genetiği ile ilgili araştırmalarında üzerinde durulduğu görülmektedir. Ailesel geçiş ve OKB ilişkisi ilk olarak 1900' lü yılların ortalarına doğru araştırma konusu olmaya başlamıştır (105). OKB tanısı alan çocuk ve ergen bireyler ile birinci dereceden yakınlarının incelendiği çalışmalarda, yakınlarının %20-25 oranda bu psikopatolojiye sahip olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamasının düşük olmasının, elde edilen sonuçların yüksek olmasında etken olduğu düşünülmüştür. Bu durum, OKB' nin genç yaşlarda başlamasının, ailesel yükün artmasında etkili olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (106)(107). Tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre, diğer kardeşte OKB görülme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (108). Farklı olarak, üç tek yumurta ikizi ve 9 çift yumurta ikizi ile yapılmış olan bir araştırmada, ikiz kardeşlerden biri OKB hastasıyken, diğer kardeşlerin hiçbirinde bu bozukluğun olmadığı görülmüştür (109).

OKB genetiğinde daha önce klinik olarak kanıtlanmış serotonin ve dopamin nörotransmitterlerinin rollerini destekleyen sonuçlar, moleküler biyoloji ve genetik alanında da elde edilmiştir. 5-HT1Db, 5HT2A, 5HT2B reseptörleri ve serotonin transporter gen (SLC6A4) ile yapılan araştırmalarda, bu reseptör ve taşıyıcı genin OKB ile olan ilişkisinde tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Dopamin taşıyıcı gen polimorfizmleri, dopamin reseptörlerini

kodlayan genler, katekol-O-metil transferaz (COMT), monoamin oksidaz A (MAO-A) ve  $\mu$  opioid reseptör genlerinin incelendiği araştırmalar yapılmış, daha önceki benzer çalışmalarla çelişkili sonuçların elde edildiği görülmüştür (109).

## **OKB ve Psikososyal Etkenler**

### ***Psikanalitik Görüş***

Psikodinamik olarak değerlendirildiğinde, obsesif kompulsif nevrozun meydana gelmesinde başlıca etken gerileme yani diğer bir deyişle regresyondur. Regresyon, bireyin saplantılı bir şekilde üzerinde durduğu doyum biçimlerine veya nesnelere geri dönmesi olarak tanımlanabilir. Bu nevrozda kişi, ödipal dönem ile ilgili bir takım dürtü ve arzuların neden olduğu çatışmalara bağlı olarak, anal döneme regrese olur (110).

Obsesif kişilerde bu regresyonun, egoya karşı gelmenin, sadistik dönemin en fazla olduğu anal dönemde ortaya çıkmasından kaynaklandığı düşünölmektedir (111). Regresyon sırasında kişi, ödipal karmaşaya ait olan arzu ve dürtülerin neden olduğu anksiyeteden uzaklaşma çabasındayken, anal dönemle ilişkili çatışmalar görölmektedir.

Anal döneme ait en dikkat çekici özelliklerden biride, birbirine zıt ve eşit sayılabilecek seviyedeki dürtülerin birbiriyle çatışmasıdır. Aynı anda hem sevgi hem de nefret duygularına sahip olan bir kişinin duygu ve davranışlarına bakıldığında ambivalans (çifte değerlilik) gözlemlenir. Bu her iki duygu arasında yaşanan zıtlık, herhangi bir davranışsal veya düşünsel eylem sırasında kararsızlık ve tereddütlere neden olmaktadır. Bu görüşe göre, kompölsiyonlar ortaya çıkan anksiyete ve dürtü denetiminin yatıştırılması amacıyla yapılan yap-boz mekanizmasının bir sonucudur. Yap-boz mekanizmasına örnek olarak yineleme kompölsiyonları gösterilebilir. Obsesif kişilerde görölen bir diğer tipik özellik ise, takıntı haline gelen düşünöelerin, onlara eşlik eden duygulardan izolasyonudur (112).

### ***Bilişsel Davranışçı Görüş***

Bilişsel davranışçı görüş obsesif düşüncelerin kökenini, niteliksel anlamda birbirinden farklı olması ile değil, normal zorlayıcı düşüncelerde bulunduğu hipotezi ile açıklamaktadır. Bu varsayıma göre, hastalık boyutundaki obsesyonlardan bu obsesif düşüncelerin içerik olarak farkı yoktur ve toplumun %90' ında görülmektedir (113)(114). Burada intrusif dürtüler, düşünceler ve imgeler zihinde olağan kabul edilirken, bu düşünsel eylemleri bireysel sorumlulukların bir belirtisi şeklinde doğru olmayan nedenlere bağlayanlar kişilerde, sıkıntı ve tarafsızlaştırma şeklinde OKB örüntüleri görülür.

Günümüzde OKB' deki bilişsel öğeleri temellendirmek amacıyla farklı bilişsel davranışçı modeller üzerinde durulmaktadır. İlk olarak Rachman ve Desilva' nın ortaya attığı intrusif düşünce, imge ve dürtüler; bu modellerin hemen hemen hepsinde obsesyonların patofizyolojisinin temel dayanağı olarak kabul edilmektedir (113). Çoğu zaman, bu istem dışı, egoya yabancı ve zorlayıcı düşünceler, dış stresör tarafından tetiklenir ve bu düşüncenin klinik süreçte obsesif semptomlar olarak görülüp görülmemesi kişinin bu durumu nasıl değerlendirdiğine bağlıdır. Bu hatalı değerlendirmeler ve kontrol etme mekanizmalarının uzun süre devam etmesi, intrusif düşüncelerin şiddetinde ve sıklığında artış ile sonuçlanır (115).

### **OKB ve Nöropsikoloji**

OKB nöropsikolojisinin daha iyi anlaşılması amacıyla günümüzde yeterince çalışma yapılmış olsa da bu çalışmalarda farklı yöntemler uygulanması nedeniyle birbiri ile tutarlı olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle görsel hafıza, yanıt inhibisyonu, bilişsel esneklik ve çalışma belleğinde görülen anormallikler, OKB nöropsikolojisinin temelini oluşturmaktadır ve bu alanlarda yapılan çalışmalarda birbiriyle daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (116). Nöropsikolojik çalışmalarda elde edilen fonksiyonel görüntüleme sonuçlarında, yürütücü işlevlerden sorumlu olan fronto-striatal bölgenin aktivasyonunda anormallikler gözlenmiştir. Elde edilen veriler, frontal korteks ve bazal gangliyonlarda istirahat halindeyken

görülen aktivite artışı ile uyumlu olup, OKB nöropsikolojisinin geçerli modelini destekler niteliktedir (117). Farklı olarak, tersine öğrenme çalışmaları, diğer nöropsikolojik incelemelerin sonuçlarına kıyasla daha standardize olma eğilimindedir. OKB hastalarında, sağlıklı kontrol grubunun da dahil edildiği tersine öğrenmeyi inceleyen çalışmalarda, tersine çevirmeyle ilgili hatalarda tutarlı davranışsal farklılıklar gözlemlenmemiştir. Bunun nedeni daha detaylı performans anormallikleri görülebilmesi ve bu durumun maskelenmesi ile ilişkilendirilmiştir (118).

### ***Tersine Öğrenme:***

Primatlar ile yapılan çalışmalarda, sosyal, emosyonel ve öğrenme davranışı için tersine öğrenmenin önemli bir nöropsikolojik parametre olduğu görülmüştür. Tersine öğrenme, doğal bir uyarı ödül ya da ceza ile ilişkilendirilip, bu sonuçlar tersine güçlendirildiğinde aradaki bağlantıyı değiştirebilme becerisi olarak tanımlanır (119). Birbirinden farklı iki görsel uyarının kullanılmasıyla belirlenen sonuçlar arasında olan ilişki olasılığını pozitif yönde pekiştirip, aniden kural değişikliği ile negatif geri bildirim alındığı zaman mevcut eylemi değiştirebilme becerisine ise olasılıklı tersine öğrenme denilmektedir (120). Planlama ve bilişsel esnekliğin, bu alanda beraber yürütülmesi gerekmektedir. Bu sebeple tersine öğrenme işlevinin, OKB’deki bilişsel fonksiyon anormalliklerinin altyapısını oluşturan parametrelerden biri olduğu öngörülmektedir (121).

Yapılan bazı araştırmalarda, tersine öğrenmenin OFK’ nın işlevlerinden biri olduğu varsayımı kabul edilse de; son zamanlardaki araştırma sonuçlarına göre, sadece OFK’ nın değil, prefrontal korteks ve kaudal yapılar arasındaki etkileşiminde bu yetenekte rol oynadığı saptanmıştır (122). Sonuç olarak, OKB’ nin patogeneğinde önemli bir yere sahip olan bu nöral bağlantıların işlevlerini daha iyi anlamak için tersine öğrenmenin gelecek vadeden bir nöropsikolojik yöntem olduğu vurgulanmaktadır.

OKB’ li bireyler ile sağlıklı bireyler arasında tersine öğrenme parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, OKB grubunun daha kötü

performans sergilediği (123), ani kural değişikliği ile daha fazla yineleyici hatalar yaptıkları tespit edilmiştir (124)(125). Valerius ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, OKB' li bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha uzun reaksiyon süreleri gözlemlenmiş ve bu reaksiyon sürelerinin kompulsif belirtilerin şiddeti ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği sonucu elde edilmiştir (126).

OKB tanısı almış hasta grubunu üzerinde, tersine öğrenme ile eş zamanlı yapılan bir görüntüleme çalışmasında Remijnse ve arkadaşları, OKB hastalarında orbito-fronto-striatal, anterior prefrontal, dorsolateral prefrontal ve anterior insular alanların aktivitesinde anormal bulgular elde etmişlerdir (123).

Ek olarak, Wischnewski ve arkadaşlarının yürüttüğü ve sağlıklı insanların katıldığı randomize, çift kör ve plesebo kontrollü bir çalışmada, frontal bölgeye uygulanan beta-tACS uygulamasının tersine öğrenme üzerindeki etkisi incelenmiş, OKB grubunun uygulama sonrası plesebo grubuna kıyasla daha iyi tersine öğrenme performansı gösterdikleri saptanmıştır (127).

### **OKB de Ayırıcı Tanı ve Komorbidite**

OKB' nin ayırıcı tanısı yapılırken, davranışsal kanıtlarla teşhis edilen OKB' nin patofizyolojisinden farklı bir patofizyolojiye sahip başka bir hastalığın var olması durumundan ziyade, altta yatan farklı bir tıbbi durum veya semptomları tetikleyen ilaç veya maddelerin fizyolojik etkilerine yönelik müdahaleler göz önünde bulundurularak, uygun klinik yönetimin oluşması amaçlanmaktadır (128). OKB' nin sergilenişi ve obsesif kompulsif semptomların ortaya çıkması ile hastalığın diğer sendromlardan ayırt edilmesinin zor olması DSM-IV' te sıkça tartışma konusu olmuştur. Tourette sendromu, çeşitli tik bozuklukları ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi ufak farklılıklar taşıyan hastalıklar ile OKB' nin semptomatik örtüşmesi ve depresif ruminasyon, kaygılar, obsesyonlar gibi davranış farklarının belirtilmesinde

ampirik olarak var olan eksikliler, OKB' nin ayrımının yapılmasını uzun yıllar boyunca zorlaştırmış görünmektedir (129).

Yapılan geniş çaplı, uluslararası işbirliği ile yürütülen komorbidite çalışmalarından bir diğerinde, en yaygın komorbid bozukluğun %28.4 oranla majör depresif bozukluk olduğu, bu bozukluğu %24.5 ile obsesif kompulsif kişilik bozukluğu ve %19.3 ile yaygın anksiyete bozukluğunun izlediği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada ömür boyu komorbidite oranının en yüksek görüldüğü bozukluk %50,5 ile majör depresif bozukluk olarak belirtilmektedir (130). OKB' nin nozolojisi hakkında çok sayıda yapılmış çalışmada, farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda psikiyatrik tanı işleminin en iyi sonuçlarının boylamsal araştırmalar aracılığıyla elde edilebileceği fikrinden yola çıkılmış, genel kanı olarak obsesif kompulsif semptomların, depresif veya manik duygudurum atakları ile olan komorbiditesine dair bulgular elde edilmiştir (131)(132)(133).

## **OKB nin Tedavisi**

### ***Farmakoterapi***

OKB' nin farmakoteröpatik sağaltımında birinci basamakta kullanılan ilaçlar, yapılan birçok çalışmada etkinlikleri kanıtlanmış olan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve klomipramindir. Bir trisiklik antidepresan olan klomipraminin, yapılan bazı çalışmalarda, SSGİ' lere kıyasla OKB' nin akut tedavisinde semptom şiddetini azaltma ve yaşam kalitesini artırma yönünden daha etkili olduğu saptanmıştır (134)(135). Bazı meta analiz çalışmaları klomipraminin etkinliğinin SSGİ' lerden kısmen daha iyi olduğunu gösterirken (136)(137), yapılan rastgele kontrollü çalışmalarda, SSGİ' lerin tolere edilebilirlik açısından klomipramine göre daha üstün olduğu görülmüştür (135). 12 ay gibi uzun bir sürede yapılmış olan randomize, çift kör, kontrollü tedavi çalışmalarında, akut tedaviye yanıt veren OKB' li bireylerde tedaviye uzun süre devam edilmesinin, sağaltımda etkinliğinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (138)(139)(140).

OKB' nin farmakoterapisinde SGI' ler için en uygun doz, tam terapötik etkinliğin görüldüğü dozdur. Verilen dozda etkinlik görülmediğinde ise, ilaç dozunun kademeli olarak artırılması gerekmektedir. Tedaviye yanıt olmadığından bahsetmek için, kabul gören en yüksek dozda, SGI tedavisinin en az 12 hafta süreyle devam etmesi gerekmektedir. Tedaviye yanıt olumlu ise, ilacın etkisi çoğu zaman sonraki haftalarda artarak devam etmektedir. SGI' ler ile iyileşme olduktan sonra, ilacın kesilmesinin akabinde görülen yüksek orandaki nüksetmeler nedeniyle, SGI tedavisinin optimal dozda ortalama 2 yıl devam etmesi gerekmektedir.

OKB' de serotonerjik sistem üzerinden etki ederek hiç yanıt alınmamış veya kısmi yanıt alınmış olan SGI' lerin etkisini arttırmak amacıyla, serotonerjik sistemi farklı şekilde etkileyen veya diğer nörotransmitter sistemleri üzerinden etki gösteren antipsikotikler ve bazı çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan ajanlar (klonazepam, memantin, mirtazapin) tedaviye eklenmektedir (8).

### ***Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)***

Alıştırma ve tepki engellemeyi kapsayan davranışçı tedavide, hasta ile birlikte üzerine gidilecek durumlar belirlenip, zorluk derecesi referans alınarak bir tedavi programı oluşturulur. Oluşturulan bu tedavi programında, hastanın kademeli olarak OKB belirtilerinin şiddetini artıran durumların üzerine gitmesi ve bir yandan da kompulsiyonların engellenmesi amaçlanmaktadır. Davranışçı tedaviye, sıkıntı hali ortadan kalkıncaya kadar kademeli olarak devam edilir. BDT, OKB' li hastalarda risk ve sorumluluk gibi konulardaki yanlış kabul gören bilişsel durumların değiştirilmesini hedefler (115).

Yapılan bazı çalışmalar, OKB hastalarına uygulanan alıştırma ve tepki engellemenin, OKB belirtilerinin şiddetini azaltmada kontrol grubuna kıyasla daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (141)(142)(143). Alıştırma ve tepki engellemede olduğu gibi, BDT sonrası OKB ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda daha efektif sonuçlar elde edilmiştir (142)(144)(145). Psikoteröpatik tedavi yaklaşımlarının OKB üzerindeki



etkisinin araştırıldığı kontrollü meta analiz çalışmalarında, sadece ‘alıştırma ve tepki engelleme’, sadece ‘bilişsel yeniden yapılandırma’ ve her iki yöntemin birlikte kullanıldığı üç yaklaşımda da, tedavi etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmuştur (146).

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

OKB’ de tedaviye yanıt alınamayan dirençli olgularda, birinci basamak tedavi yaklaşımları ve SGI’ lere alternatif ilaçlarla yapılan güçlendirme stratejilerinin ardından, TMS (yüzeysel, derin), DBS, tACS ve beyinde stereotaktik lezyon oluşturma uygulamaları şeklinde nöromodülasyon teknikleri günümüzde alternatif tedavi yaklaşımları olarak ön plana çıkmaktadır. OKB’ nin sağaltımında Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)’ ye genel yaklaşım, bu tedavinin obsesyonlara yönelik spesifik bir etkisinin olmadığı, ağır depresyonu veya suisid riski olan OKB hastalarında eşlik eden depresif semptomlara yönelik uygulanabileceği yönündedir (147)(148).

OKB’ de yineleyici TMS kullanılarak yapılmış olan, randomize, plesebo (sham) kontrollü tedavi uygulaması araştırmalarında, istatistiksel alandaki kısıtlılıklara da bağlı olarak birbiri ile tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. 282 hasta üzerinde yapılan 10 randomize, kontrollü çalışmadan elde edilen meta analiz sonuçlarına göre, aktif TMS uygulanan OKB’ li hastalar (%35), plesebo uygulanan grup (%13) ile karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranlarının aktif grupta anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (149). Ek olarak, aynı çalışmada yineleyici TMS uygulaması dorsalateral prefrontal korteks (DLPFK) dışında OFK ve suplementer motor alan (SMA) hedeflenerek yapılmış ve OKB belirtilerinin şiddetinde daha efektif azalma olduğu gözlemlenmiştir. Tedavi grubu ile plesebo grubu karşılaştırıldığında, TMS uygulamasının etkinliği açısından, eşlik eden depresif belirtilerin değerlendirildiği ölçek puanları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (149). OKB tedavisinde dTMS uygulamasının öneminden daha sonra kapsamlı bir şekilde bahsedilecektir.

DBS, beyindeki spesifik bölgelere uyarıcı elektrotların uygun yöntemle yerleştirilip, genellikle göğüs üzerine yerleştirilmiş akım üreteçleri sayesinde uyarı oluşturulması şeklinde tanımlanabilir. Hedeflenen bölgede depolarizasyon blokajı ile nöral transmisyonu engelleme şeklinde etki mekanizması olan ve çoğunlukla esansiyel tremor ve parkinson hastalığında uygulanan bu yöntem, son zamanlarda OKB tedavisinde de gündeme gelmeye başlamıştır. Beyinde önemli bir hasar oluşturmaması, uyarının istenilen zamanda sonlandırılabilmesi veya uyarı şiddetinin değiştirilebilmesi, gerektiğinde geriye dönüşlü olabilmesi, bu tekniğin cerrahi müdahalelere göre avantajlarıdır (150)(151). Araştırmacılar, yayınlanmış DBS ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğunu ve sonuçların aktif uygulamadan sonra en fazla 3 aylık süreçte değerlendirilebildiğini gerekçe göstererek, DBS uygulamasının etkinliği hakkında net bir kanaate varmanın zor olduğunu belirtmişlerdir (152).

OKB tanısı olan hastada, beyinde stereotaktik lezyon oluşturma şeklindeki tedaviyi uygulamak için bazı kriterlerin karşılanması gerekir. Bu kriterler; uygulanan diğer tedavi yöntemlerine yanıtızsızlık, birçok alanda yeti yitimi, hastalığın şiddeti ve sürekliliği, şeklinde sıralanabilir. Genellikle mümkün olan tüm tedavi seçeneklerinin denenmesine rağmen yanıt alınamadığı ve OKB' li birey için yaşam kalitesi, tahammül edilemeyecek derecede bozulduğu zaman, tedavi algoritmalarının son basamağında yer alan beyinde stereotaktik lezyon oluşturma uygulaması akla gelebilmektedir. Son zamanlarda yapılan nörobiyolojik çalışmalar, prefrontal korteks, kaudat nukleus, OFK ve ASK' nin OKB psikopatolojisi ile olan ilişkisinin önemini vurgulamaktadır. Bu durum, son yıllarda OKB tedavisinde en sık uygulanan anterior kapsülotomi, anterior singulotomi, subkaudat traktotomi ve limbik lökotomi şeklinde, ilgili anatomik bölgelere uygulanan cerrahi girişimlerin önünü açmıştır (148).

### **OKB de Tedaviye Direnç ve Yanıtızsızlık**

Birinci basamak tedavi yaklaşımları ile tedavi edilen OKB hastalarının yaklaşık %40-60 kadarının uygulanan tedaviye istenilen yanıtı vermediği görülmüştür (153)(154). Tedavi başlangıcında ve yeterli süre geçtikten sonra

yapılan Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanlarında %35 veya bazı kaynaklara göre %30 ve daha fazla azalmanın olması ya da Klinik Global İzlenim Ölçeğinden (KGI-Ö) 1 (çok düzeldi) veya 2 (oldukça düzeldi) şeklinde puan alınması, OKB' de tedaviye yanıt kriteri olarak ifade edilmektedir (11). Birinci basamak tedavisinde kullanılan SGI' ler ile başarısız olunması durumuna ilaç tedavisine direnç, biri klomipramin olmak şartıyla farklı zamanlarda, üç ayrı SGI, antipsikotikler ile güçlendirme ve BDT' nin uygulandığı tedavi yaklaşımından sonuç alınamayan durumlara ise tedaviye yanıtızsızlık denilmektedir (155). Birinci basamak tedaviye dirençli OKB hastalarının güçlendirme tedavisinde kullanılan ajanlar, alternatif tek ilaç tedavileri ve intravenöz SGI uygulamaları dışında TMS, dTMS, DBS şeklinde ilaç dışı biyolojik nöromodülasyon teknikleri günümüzde ön plana çıkmaya başlamıştır. FDA' nın OKB tedavisi için dTMS uygulamasına onay vermesi, süreçte bu tedavi yöntemine klinik kullanımda daha fazla yer verileceğini düşündürmektedir (156).

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

### ***Genel Tanım***

TMS, beyindeki sinirsel devreleri uyararak etki eden, anestezi gerektirmeyen ve invaziv olmayan bir nöromodülasyon uygulamasıdır. Uygulama sırasında, oluşan manyetik alanların hızlı değişmesiyle, beyin dokularında oluşan zayıf elektrik akımı sayesinde uyarı meydana gelir. Sonuçta, hiçbir girişimsel müdahale olmadan hedeflenen bölgedeki beyin dokularının aktivitesinin düzenlenebilmesi sağlanır. Bu manyetik uyarımın birbirini tekrar eden seanslar şeklinde uygulanmasına tekrarlayan (repetitive) TMS (rTMS) denilmektedir. Nöroloji gibi bilim dallarında araştırma ve tanı koymak amacıyla kullanılan bu yöntem, tedaviye dirençliye depresif bozukluk ve diğer birçok psikiyatrik hastalığın sağaltımında uygulanmaktadır (13).

### ***Tarihçe***

Michael Faraday tarafından 1831 yılında ortaya konan elektromanyetik indüksiyon prensibi, TMS uygulamasının nasıl çalıştığının temellerini oluşturmuştur (157). Bu elektromanyetik indüksiyona göre; manyetik

alanların elektrik enerjisine, elektrik enerjisinin de manyetik alanlara dönüştürülmesi mümkündür. Bunun üzerine, 1896 yılında araştırmacılar, bobin kullanarak nöral devrelerde oluşturulan manyetik alan ile vertigo ve senkop meydana geldiğini bildirmişlerdir (158). Barker ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptığı araştırmada, invaziv olmayan manyetik uyarıcılar ile serebral korteks uyarıldığında kas seyirmelerinin olduğu gözlemlenmiştir. Başlangıçta TMS belirli bir süre, beynin motor ve lokal işlevleri ile ilgili yapılan nörobilişsel ve nörofizyolojik fonksiyonel araştırmalarda kullanılmıştır (13).

### **Derin Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (dTMS)**

dTMS, ilk olarak Barker ve arkadaşlarının 1985 yılında geliştirdiği standart TMS' nin modifiye edilmiş halidir (13)(16). Günümüzde psikiyatri ve nöroloji alanlarındaki çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan, beyinde hedeflenen anatomik yapılardaki bir elektriksel alanın yineleyen elektromanyetik stimülasyonlar aracılığı ile indüksiyonu prensibine bağlı olarak, en fazla 6 cm derinliğe kadar kortikal uyarılabilirliği azaltarak veya arttırarak etki gösteren, serebral korteks dışında, daha derindeki nöral devrelerin aktivitesini modüle eden bir nöromodülasyon ve nörostimülasyon tekniğidir (17)(159).

Klasik/yüzeyel rTMS uygulamasından farklı olarak değerlendirildiğinde dTMS, DLDPK' nin hedeflendiği ağır depresif bozukluk tanılı hastaların tedavisinde kullanılan 8-şekilli-bobin ile değil, H-bobin, Çift koni bobin gibi beyinde belli alanları hedeflemek için tasarlanmış başlıklar ile çeşitli hastalıkların patofizyolojisinden sorumlu olduğu düşünülen beyindeki spesifik anatomik bölgelerin ve serebral korteksin uyarılmasını amaçlanmaktadır (15)(159). Tedavi uygulanacak hastanın kafasına çeşitli şekillerde sabitlenen ve daha derine etki eden bobin ile hedeflenen bölgelere ek olarak kişinin beyindeki diğer anatomik devrelerin ve nöral yapıların aynı zamanda uyarılabilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece hem daha derin anatomik yapılara hem de daha yüksek hacimlere ulaşılması mümkün olmaktadır (160)(161).

Birbirinden farklı tasarımlara sahip olan bobinlerin (örn: H-bobin, Çift koni bobin) sunduğu tedavi imkanları sayesinde, ağır depresif bozukluk ile birlikte OKB, bipolar depresyon, şizofreninin negatif semptomları, travma sonrası stres bozukluğu, alzheimer, otizm spektrum bozuklukları, parkinson, sigara bağımlılığı, inme rehabilitasyonu ve multipl skleroz gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların sağaltımında farklı dTMS protokolleri uygulanabilmektedir (161)(162).

### ***dTMS, temel ilkeler ve uygulamaları***

dTMS uygulamasındaki ana hedef, çeşitli bobinler sayesinde beyindeki nöral plastisitenin noninvaziv olarak manyetik stimülasyonlar aracılığıyla indüklenmesi ve beyin hücrelerinin aktivasyonu üzerinde istenilen tedavi hedeflerine ulaşılabilecek etkiyi sağlamaktır (163). Büyük bir ihtimalle beyin dokularında üretilen elektriksel alanın uzaysal yayılımı ve zamansal değişimi gibi faktörler sayesinde dTMS uygulamasının etkinliği belirlenmektedir. Ayrıca, nöron hücrelerinin uyarımı öncesi olan durumu ve/veya nöronların uyarıldıktan sonra entegre olduğu sinir devrelerinin ağ yapısı gibi birçok değişkeninde, dTMS uygulamasının sonuçlarında etkisinin olabileceği düşünülmektedir (164).

Günümüzde beyin görüntüleme yöntem ve tekniklerindeki teknolojinin ve araştırmaların daha da ilerlemesi ile birlikte davranışların altında yatan bilişsel işlevlerin yapısal ve işlevsel beyin bağlantılarının incelenebiliyor olması, nöromodülasyon ve nörostimülasyon uygulamalarının zemininde yatan temel biyofiziksel ilkeler ile ilgili ortak bir fikir birliğine yol açmıştır. Ancak; uygulanan tekniklerin nörofizyolojik süreçleri ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (165).

Nöroanatomi zemininde yapılan araştırmalarda dTMS ile klasik rTMS karşılaştırıldığında, yüzeysel korteks tabakalarında indüklenen elektrik alanında önemli bir değişiklik olmamış fakat, dTMS' nin daha derindeki kortikal ve subkortikal yapıları içeren lifler dahil olmak üzere geniş nöral ağları potansiyel olarak etkilediği ve daha derin ve büyük beyin dokularının direkt uyarılmasını sağladığı gözlemlenmiştir (24)(18)(166).

dTMS uygulanırken tedavi alacak olan hasta için rahat edebileceği bir ortam sağlanır. Gerekli teknik ölçümler doğrultusunda bobin hastanın başına uygun olarak yerleştirilir ve tekli manyetik stimülasyonlar ile kontralateral el/ayak hareketleri kontrol edilerek, uyarımın motor eşiği belirlenir. Sonra, tanıya bağlı olarak belirlenen tedavi protokolü uygulanmak üzere ortalama 20 dakika sürecek olan uyarılar ile hastanın tedavisine başlanmaktadır (160).

### ***dTMS uygulamasının teknik yönetimi ve OKB tedavisinde kullanımı***

dTMS tekniği uygulanırken birinci adım, istirahat motor eşiğini (İME), yani en az 50  $\mu V$ ' lik bir motor uyarılmış potansiyeli (MUP) ya da on uyarımın beşinde abductor pollicis brevis kasının kasılması için gerekli olan en düşük uyarı şiddetini saptamaktır (167) . İME, kortikal ve spinal seviyedeki sinaptik bağlantıların uyarılabilirliğine ve bir dTMS uyarısı ile etkin hale gelen aksonların uyarılabilirliğine bağlı olmasının yanı sıra, kortikospinal uyarılabilirliğin evrensel bir ölçüsünü temsil etmektedir (167)(168). İME' nin ilaçlar, madde kötüye kullanımı, EKT ve bazı organik durumlardan etkilenmesi nedeniyle her dTMS seansı öncesinde İME ölçülmelidir (161).

İME belirlendikten sonra kullanılan bobin, motor korteksten uyarımın gerçekleştirileceği kortikal alana yerleştirilir (161). dTMS uygulamasında elektromanyetik uyarımın frekansı ve yoğunluğu şeklinde iki ölçülebilir değişkene de dikkat edilmektedir. Burada, verilen stimülasyonun kortikal uyarılabilirlik üzerindeki etkisi frekans ile belirlenmektedir. Özellikle, 1 Hz ya da daha düşük değerdeki frekanslar inhibe edici etki gösterirken, 1 Hz' den daha yüksek değerdeki frekanslar, aktive edici etki gösterir. Stimülasyonun etki edeceği derinliği yoğunluk belirlemektedir (169). Elektromanyetik uyarımın yoğunluğu 1 ile 100 arasında ölçülmektedir. Buradaki ölçülen değer, stimülatörün maksimum yoğunluğuna bağlı olarak yüzdelik bir değeri göstermektedir ve İME referans alınarak doğru yoğunluk değeri saptanır (İME' nin %100' ü, İME' nin % 110' u, İME' nin % 120' si vb.), (167) (169).

OKB' nin nörobiyolojisi temel alınarak, mPFK ve ASK' ya uygulanan dTMS uygulamasının etkinliğinin incelendiği çalışmalarda, yüksek frekanslı

tekrarlayan manyetik uyarım ile OKB tedavisinde etkin sonuçlar elde edilmiştir (170).

OFK, prefrontal korteks ve talamus arasındaki hiperaktivasyona neden olan KSTK devre modelinin saptanması ile OKB' de, kortikal ve subkortikal yapıların arasındaki doğrudan ve dolaylı yollarda meydana gelen anormal işleyişin bu bozuklukta etkisinin olduğu gösterilmiştir (171).

mPFK' yı incelemek üzere yapılan birçok çalışmada, KSTK' nın yakın devrelerini oluşturan nöral bağlantı ve yollarda belirgin bir yüksek aktivasyonun olması, mevcut tedavi teknikleri ile bu alanın hedeflemesini desteklerken; daha uzak nöral bağlantılardaki değişik yollarda anormal aktivasyonun olması, OKB tedavisinde bilinmezliğini koruyan nörobiyolojik aktivitelerin olabileceğini akla getirmektedir (172).

Benzer olarak, duygu ve ödül gibi bilgilerin işlenmesinde, yineleyen obsesif düşüncelerin ve kompulsif davranışların şiddetinde rol aldığı düşünülen ASK' nın, korteks ve subkortikal yapılar arasındaki nöral devrelerin birbiri ile bağlantısında görev almasının, OKB' nin nörobiyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir (173)(174)(175). Semptom provokasyonu sonrası dTMS uygulanan OKB hastalarında, hastalığa özgü belirtilerin şiddetinde azalma olması ile birlikte yapılan elektrofizyolojik incelemeler, ASK' nın anormal aktivitesinde normalleşmenin olduğu yönünde kanıtlar sunmuştur (3)(24).

OKB hastalarında obsesyonların neden olduğu sıkıntının giderilmesi amacıyla gerçekleştirilen kompulsif davranışların engellenmesi sonucunda, karşılaşılabileceği düşünülen zarar veya ceza şeklindeki düşünceler çok sık ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple ödül ve ceza ile bağlantısı olan mPFK aktivitesi bu bozukluğun daha iyi anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir (176). ASK' ya kadar uzandığı bilinen mPFK alanlarındaki aktivitenin, OKB' de ödül gibi durumlarda artmasına karşılık, ceza gibi durumlarda bu bölgedeki aktivitenin azalması, OKB' li bireylerin cezaya karşı normal sağlıklı bireylerden daha yüksek duyarlılık göstermesi, ödül ceza mekanizması ile bu hastalığın

davranış ve kontrol eylemleri arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (177)(178).

Bahsi geçen bu nöroanatomik yapıların anormal nörobiyolojik aktivitesinde gerçekleşebilecek bir değişikliğin, OKB semptomlarına olumlu yönde etki edeceği varsayımı ile mPFK ve ASK hedeflenerek yapılan dTMS uygulaması sonrasında, hastalık belirtilerinin şiddetinde, hem düşük, hem de yüksek frekanslı manyetik stimülasyonlar ile olumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür (24)(179)(180). Aynı şekilde, beyindeki daha geniş ve derin yapılara etki gösterebilen bobin tasarımlarının kullanılması sayesinde, dTMS ile direkt olarak hedeflenen bölgeler uyarılabilmiş ve bunun sonucunda da OKB belirtilerinin şiddetinin azaldığını gösteren anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (159)(181)(182).

### ***dTMS Uygulamasının Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri***

Fizyolojik ve psikopatolojik açıdan engel teşkil eden bazı durumlarda dTMS tedavisi önerilmemektedir. Özellikle, kişide nöbet ya da epilepsi öyküsünün olması, birinci derece yakınlarında nöbet veya epilepsi öyküsünün olması, nöbet eşiğini düşürebilecek bazı durumlarda (uykusuzluk, kafein bağımlılığı, madde kötüye kullanımı vb.), diş dolguları ve kalpte pacemaker olması, cerrahi klipsler ya da diğer elektronik cihazların haricinde önceden geçirilmiş serebral travma ve beyinde metalik implantların olması (anevrizma klipsleri, şantlar, stimülatörler, koklear implantlar, elektrotlar vb.), akut ya da kronik ciddi kardiyovasküler hastalıkların olması, işitme kaybı olması ve metabolik veya sistemik bazı hastalıkların olması, engel teşkil eden faktörler olarak sıralanabilir.

Literatürdeki mevcut araştırmalarda, dTMS' nin genellikle güvenli ve tolere edilebilir olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiş olsa da yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Tedavi alan bazı hastaların kafa derilerinde rahatsızlık hissi, uyuşukluk ve medikal tedaviye yanıt veren migren ataklarının olduğu gözlemlenmiştir, Bazı bireylerde belirli bir süre kendini sınırlayan baş dönmesi olduğu bildirilmiştir. dTMS' den birkaç sonra bir hastada uykuya



dalmakta güçlük, diğer bir hastada ise dTMS uygulaması sırasında ve sonrasında kötü koku ve kötü tat şeklinde duyuşal şikayetler yaşanmıştır. Başka bir olguda, hastanın sağ temporal ve servikal bölgesinde parestezi olduğu ve üç hastanın tedavi esnasında kısa tonik klonik tarzda nöbet geçirdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, dTMS tedavisinde uygulanan stimölasyonun yüksek yoğunlukta olması, korteks ve bazı kraniyal sinirlerin aşırı uyarılması nedeniyle epileptik nöbetlere ve diğer istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir (183). Ek olarak, epileptik nöbet geçiren bazı hastaların, nöbet için potansiyel bir risk faktörü olan yüksek dozda antidepresan ilaç kullandığı saptanmıştır (184).

### ***dTMS'nin OKB Dışındaki Kullanım Alanları***

dTMS tedavisi, OKB' nin yanında birçok nöropsikiyatrik hastalığın sağaltımında kullanılmaktadır (161). Genel toplumdaki prevalansı %10-15 olan majör depresyonun en yaygın psikiyatrik hastalıklardan biri olduğu bilinmektedir (185)(186). dTMS, ilaç tedavisine dirençli depresyon veya çeşitli nedenlerle (alerjiler, ilaç yan etkisi, karaciğer veya böbrek hastalıkları) farmakoterapiye uygun olmayan hastalıklarda yeni bir tedavi yöntemi olarak günümüzde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı araştırmalar sonucunda, dTMS' nin en yüksek terapötik fayda sağladığı psikiyatrik bozukluklardan birinin, depresyon olduğu belirtilmiştir (18)(19)(187)(188).

Şizofrenideki İşitsel varsanların algılanması ve işlenmesinin, temporal, frontal ve parietal loblardaki ayrılmış fonksiyonel alanlarda meydana gelen artmış aktivasyon ile ilişkili olduğu hipoteziyle, dTMS uygulaması ile işitsel varsanların kısmen engellenebileceği ön görülmektedir (161). Levkovitz ve arkadaşlarının, şizofreninin negatif semptomları üzerine H-bobin kullanarak sol DLPFK bölgesine 20 Hz frekansta ve İME' nin %120' si yoğunluğunda dTMS tedavisi uyguladığı bir klinik çalışmada, şizofreni hastalarına çalışma öncesi (0.hafta) ve sonrası (4.hafta) yapılan ölçek puan sonuçlarına göre, hastaların tedaviye % 70 oranında yanıt verdiği gözlemlenmiştir (189).

Harel ve arkadaşlarının bipolar depresyonun tedavisinde dTMS' nin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada, hastaların % 63,2 oranında tedaviye

yanıt verdiği, %52,6'sında ise remisyon sağlandığı görülmüş olup, dTMS' nin standart(yüzeyel) TMS' ye kıyasla daha etkin olduğu öne sürülmüştür (190).

Yapılan başka bir klinik gözlemede tespit edilen ve yayınlanan bir vaka raporunda, Asperger tanısı olan 20 yaşındaki bir kadın hastanın, dTMS tedavisi uygulandıktan sonra, 1. ve 6. aylarda yapılan klinik kontrollerinde ve ölçeklerde, şikayetlerinde gerileme olduğu bildirilmiştir (191).

Prefrontal korteks hedeflenerek yapılan dTMS uygulamasının, kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkat, konsantrasyon, duygusal ve bilişsel zihin kuramları, geçici olarak sürdürme ve kullanma becerisi gibi belirli bilişsel yetenekler, uygun yanıtları sağlamak için dış bilgileri seçme ve düzenleme yeteneği, bilişsel esneklik ve görevleri çözmek için stratejiler planlama yeteneği şeklinde kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda belirtilen faktörlerin bazılarında iyileşme olduğu gözlemlenirken, bu araştırmaların hiçbirinde bilişsel işlevlerde kötüleşme olmadığı saptanmıştır (161).

Ek olarak, psikiyatrik hastalıkların haricinde TMS; multipl skeroz, miyelopati, amiyotrofik lateral skleroz, motor hareket bozuklukları, epilepsi ve inme gibi hastalıklara tanı koyma amacıyla, tinnitus tedavisinde, epilepsi ve inme rehabilitasyonunda kullanılmakta; ayrıca parkinsona bağlı hareket bozukluklarının düzeltilmesinde olumlu yönde etkilerinin olduğu fakat henüz netlik kazanmadığı bilinmektedir (14).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

#### Araştırma Örnekleme

Araştırmanın örnekleme 27.11.2022 ve 24.02.2023 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Habib Kızıldaş Psikiyatri Hastanesi Polikliniklerine ayaktan başvuru yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, DSM-V tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış olan, en az 8-12 hafta optimal dozda SGİ ve güçlendirme tedavileri alıp tedaviden yeterli fayda görmeyen, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Hastalar çalışmaya katılmadan önce uygulanacak işlem ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, iyi klinik uygulamaları kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi referans alınarak hazırlanmış olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile aydınlatılmış onamları alınmıştır. Araştırmaya 36 gönüllü katılımcı ile başlanmış ve toplamda 29 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

#### *Gönüllülerin (örneğin) araştırmaya dahil edilme kriterleri:*

- DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış olmak
- Uygulanması planlanan ekleme tedavisinden önce yeterli doz ve sürede en az iki SGİ kullanımına rağmen tedaviye yeterli yanıt alınmamış olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Okuma ve yazmayı biliyor olmak, entelektüel olarak uygulanan testler ve ölçüklere uyum sağlayabilecek seviyede olmak
- Herhangi bir nörolojik hastalık veya uygulanacak işlemi etkileyecek tıbbi bir durum ve kronik bir hastalığı olmamak
- İletişimi engelleyecek herhangi bir fiziksel ve bilişsel sorun olmaksızın, mental kapasitesi olağan olmak
- Araştırmanın amacı ve süreci ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra onay vermiş olmak

### ***Gönüllülerin(örneğin) araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:***

- Çalışmaya katılmaya onay vermemiş olmak
- 18-65 yaş aralığının dışında olmak
- Psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk (HAM-D skorunun 17'nin üzerinde olması), mental retardasyon, alkol-madde kullanım bozukluğu, organik mental bozukluk (demans, deliryum ve kafa travması vb.) şeklinde psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak
- Eşlik eden önemli tıbbi veya nörolojik bir hastalık (epilepsi vb.) tanısı olmak
- Mental retardasyonun eşlik etmesi
- İletişimi engelleyecek düzeyde fiziksel ya da bilişsel engellilik
- Okur-yazar olmamak
- Son 6 ay içerisinde EKT almış olmak
- Son 6 ay içerisinde TMS tedavisi almış olmak
- Kafa içi implant, pacemaker, yabancı cisim, metal ya da manyetik etkileşime girebilecek herhangi bir protez olması

Belirtilen kriterler göz önünde bulundurularak, 2 hastanın bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, 3 hastada uygulanacak işleme engel teşkil edecek nörolojik hastalık(epilepsi vb.) tanısının olması, 1 hastanın son 6 ay içinde TMS tedavisi almış olması, 1 hastanın da okur-yazar olmaması nedeniyle, toplamda 7 OKB tanısı almış birey çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **ARAŞTIRMANIN AŞAMALARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

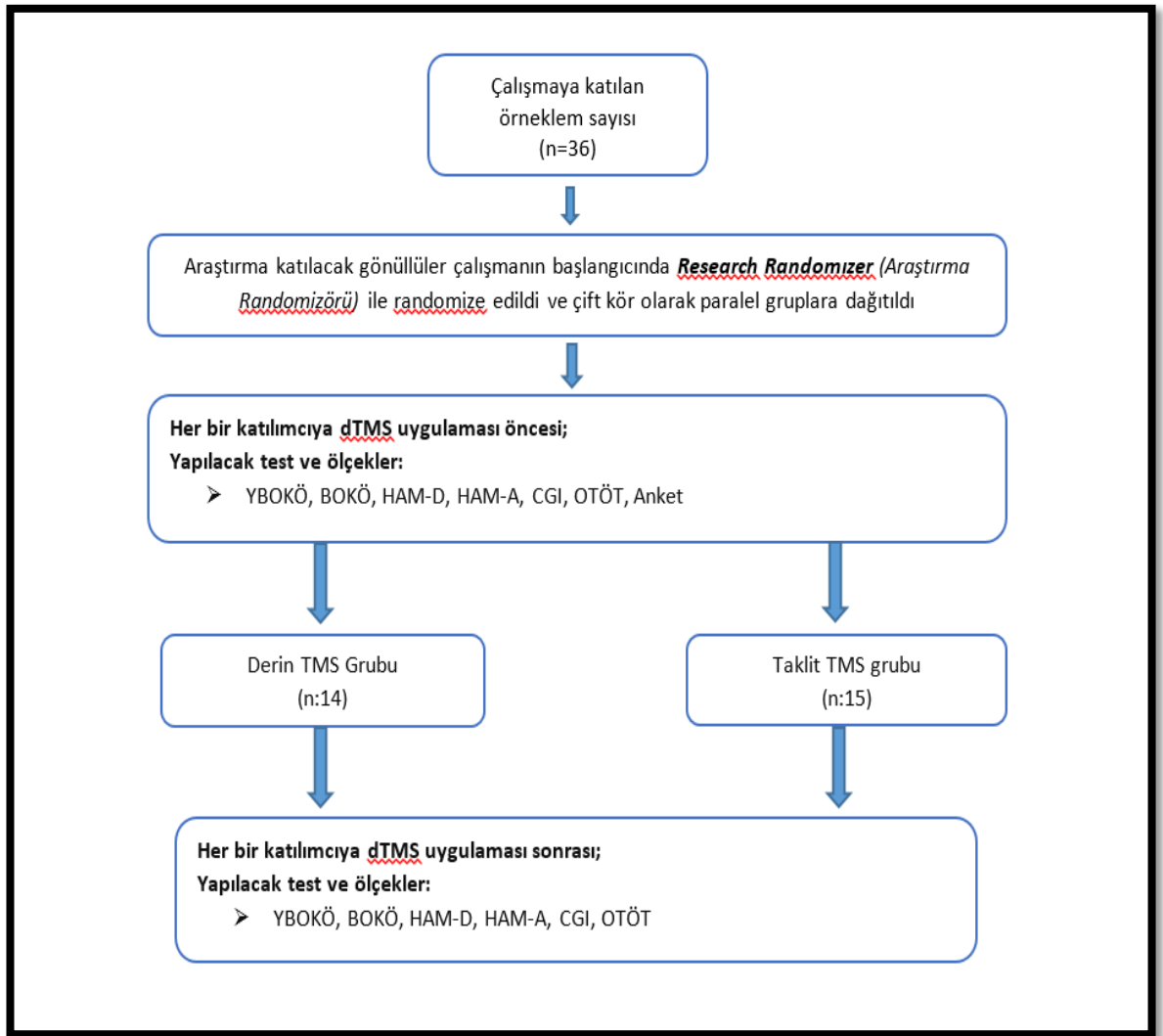
Katılımcılar, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayacak şekilde tespit edilmiş, çalışmanın içeriği ve süreci ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, öncelikle yapılandırılmış klinik görüşme (SCID) formu uygulanarak tanıları doğrulanmıştır. Her bir hastaya, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılarak, yazılı ve sözlü olarak onamları alınmıştır. 36

tedaviye dirençli OKB hastasının, iyi klinik uygulamaları kılavuzu doğrultusunda, çalışmanın içeriği ile uyumlu olacak şekilde hazırlanan sosyodemografik bilgi formunda, demografik bilgileri kaydedilmiştir. Uygulamanın öncesi ve sonrasında hastaların mevcut almakta olduğu farmakolojik tedavilerine müdahale edilmemiş ve uygulama aşasında almakta oldukları ilaç tedavi dozları aynı kalmıştır.

OKB hastaları çalışmanın başında research randomizer (araştırma randomizörü, rastgele örnekleme ve rastgele atamayı kolaylaştırmayı amaçlayan program) ile randomize edilmiş ve çift kör (yardımcı araştırmacı ve gönüllü hasta grubu hangi grupta tedavi aldığını bilmeyecek şekilde) olacak şekilde 15 kişilik paralel gruplara dağıtılmıştır. Bir hasta grubunda, mPFK ve ASK' ya yüksek frekanslı (20 Hz) günde 2 defa 30 seans olacak şekilde dTMS, diğer gruba günde 2 defa 30 seans taklit (sham) dTMS uygulanmıştır. Bu uygulama totalde bir hasta için hafta sonları hariç 3 hafta devam etmiştir.

Hastalara, TMS uygulamasının öncesinde (0. Hafta) ve uygulamanın sonunda (3. Hafta), OKB semptomlarının şiddetini ve türünü değerlendirmek için YBOKÖ, farklı belirti kümelerindeki semptomların şiddetini ölçmek ve değerlendirmek amacıyla Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ), depresif belirtileri ve bu belirtilerin şiddetini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete belirtileri ve bu belirtilerin şiddetini değerlendirmek için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), uygulamanın nörokognitif fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmek amacıyla Olasılıklı Tersine Öğrenme testi (OTÖT) ve genel olarak belirtilerin şiddetini, iyileşme derecesini ve oluşan yan etkileri değerlendirmek amacıyla ise Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) uygulanmıştır. Çalışmayı kabul eden hastalara, her TMS seansı öncesi, tedavi etkinliğinin arttırılmasının amaçlandığı, kriterlere uygun olarak hazırlanmış, OKB belirtilerine yönelik kişiselleştirilmiş standardize semptom provokasyon algoritması uygulanmıştır. Uygulama öncesi katılımcıların, bu ekleme tedavisi ile ilgili görüşlerini değerlendirildiği 3 soruluk anket yapılmıştır. Belirtilen bu değerlendirmeler, çalışmanın çift kör olması nedeniyle, kör olan araştırmacı

tarafından yapılmıştır. Çalışmayı kabul eden ve dahil edilen OKB hastalarından, Derin TMS grubundan 1 kişi, 23 seans tedavi aldıktan sonra ulaşım ve diğer nedenlerle çalışmayı bırakmış, aynı gruptan bir kişi askerlik tezkeresi nedeniyle çalışmayı bırakmış, Taklit (sham) TMS grubundan 5 kişi ise tedaviden fayda görmediği, iş mesai saatlerinin ayarlanamaması ve diğer bilinmeyen nedenlerden dolayı çalışmadan ayrılmıştır. Araştırma, Derin TMS grubundan 14 ve Taklit (sham) TMS grubundan 15 kişi olmak üzere toplamda 29 hasta ile tamamlanmıştır, (Şekil 2).



Şekil 2: Araştırma tasarımının şematik gösterimi

## VERİ TOPLAMADA KULLANILAN MATERYALLER

### *Sosyodemografik Veri Formu*

Yapılan araştırmada, bağımsız değişkenlerin kayıt altına alındığı, çalışmaya katılan gönüllülerin demografik bilgilerinin değerlendirildiği, çalışmayı yürüten kişilerce hazırlanmış veri formu olarak tanımlanabilir. Katılımcıların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim bilgileri, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, yatarak tedavi gördüğü sayı, medikal ve aldığı diğer tedavilerin öyküsü, ek psikiyatrik tanıları ve ek organik hastalıklarının öyküsü gibi veriler bu forma yazılır ve saklanır.

### **Kullanılan Ölçekler ve Nörokognitif Testler**

#### *Yale-Brown Obsessif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ)*

OKB semptomların şiddetini ve türünü derecelendirmek, klinik seyrinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanarak yaygın bir şekilde kullanılan YBOKÖ, 1989 yılında Goodman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (192). OKB belirtilerinin günlük yaşamda hastanın ne kadar zamanını aldığı, bu belirtilerin işlevselliği ne oranda etkilediği, hastaya ne derecede sıkıntı ve huzursuzluk verdiği, belirtilere ne kadar direnç gösterebildiği ve hastanın belirtileri kontrol etme durumu 0 ile 4 arasında değişen puanlama sistemine göre derecelendirilir. Görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir. İlk 5 maddenin toplamı obsesyon, sonraki 5 maddenin toplamı ise kompulsiyon puanı olarak kaydedilen ölçekte ilk 10 maddenin skorlaması değerlendirmeye alınır. Hesaplanan puanlar YBOKÖ obsesyon, YBOKÖ kompulsiyon alt ölçek puanları ve YBOKÖ toplam puanı olarak üç ayrı kategoride değerlendirilir. Obsesyon ve kompulsiyon alt ölçeklerinin her birinde hesaplanabilecek puan en yüksek 20' dir ve toplam puan en yüksek 40 olabilir. 1993 yılında Karamustafalıoğlu ve arkadaşları tarafından YBOKÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (193).

### ***Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ)***

Abramowitz ve arkadaşlarının 2010 yılında geliştirilmiş olduğu bu ölçek; OKB’deki birbirinden farklı semptom kümelerinin belirti şiddetini ölçen, yapılan yapısal analizlerle saptanmış olan en tutarlı dört farklı obsesyon ve kompulsiyonların belirti boyutunu derecelendiren, toplamda 20 sorunun bulunduğu bir öz-bildirim ölçeğidir (194). Bu belirti boyutları; 1) kirlilik ve bulaş ile ilgili kaygılar, 2) zarar görme, yaralanma ya da talihsiz olaylardan sorumluluk duyma ile ilgili kaygılar, 3) cinsellik, ahlaksızlık gibi kabul edilemez düşünceler, 4) simetri, düzen, eksiksizlik ve bir şeylerin “tam olması” gerektiği ile ilgili kaygılar olmak üzere 4 alt başlıkta tanımlanır. BOKÖ-sorumluluk alt ölçeği, şüphe etme obsesyonlarının ve kontrol etme kompulsiyonlarının belirti şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. Bu ölçekte, her bir boyutta yer alan spesifik semptomları listelemektense, her boyuttaki özgün bir takım düşünce içerikleri, ritüeller ve kompulsif davranışlar belirlenmektedir. Buradaki 4 farklı belirti boyutunun içerisinde çeşitli parametrelerle belirtilerin şiddetini ölçen 5 madde bulunmaktadır. Bu maddeler sırasıyla; a) belirtilerle geçirilen zaman, b) bu belirtilenden kaçınma, c) obsesyon veya kompulsiyonlar engellendiğinde yaşanan sıkıntı ve kaygı derecesi, d) işlevselliğin bozulması, e) belirtileri kontrol altına almakta zorluk şeklinde sıralanabilir. 2018 yılında, ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması, Şafak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (195).

### ***Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)***

Depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek ve belirtilerin dağılımını tespit etmek amacıyla kullanılan ölçektir. 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir (196). Toplamda 17 maddeyi kapsayan ölçekte, maddeler 0-4 ve 0-2 arasındaki puanlar ile belirtilmektedir. Bu ölçekte elde edilebilecek en yüksek puan 51’dir. 17 ve üzerini kapsayan skorlar depresyonun göstergesidir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması, 1996 yılında, Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (197).



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

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilen ölçek; anksiyetenin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek, belirtilerin dağılımını tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır (198). Likert tipi, 5 aşamalı bir ölçektir. Ruhsal ve bedensel belirtilerin sorgulandığı toplam 14 sorudan oluşmaktadır. Her bir soruda 0-4 arası puanlama yapılır ve elde edilebilecek en yüksek puan 56'dır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, 1996 yılında, Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (199).

### ***Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI-Ö)***

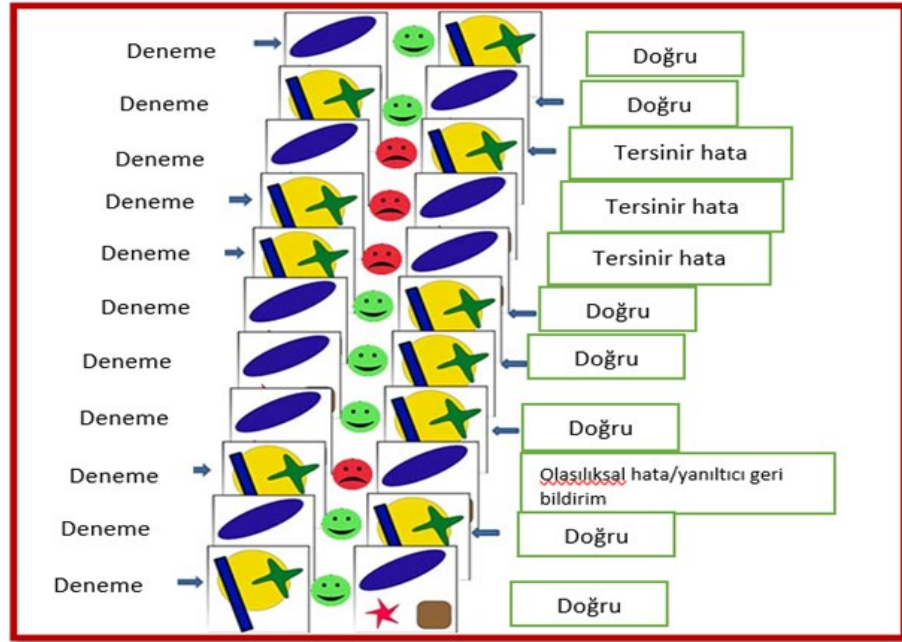
Psikiyatrideki hastalıkların klinik sürecini değerlendirmek amacıyla, Guy ve arkadaşları tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir. Yaş farkı gözetmeksizin her hastanın değerlendirilebildiği 3 aşamalı bir ölçektir (200). İlk boyutta, ölçeğin uygulandığı sırada tespit edilen hastalığın şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında derecelendirme yapılır. İkinci boyutta, hastanın tedavinin başından itibaren ne kadar düzelme gösterdiği 1 ile 7 puan arasında derecelendirilir. Üçüncü boyutta ise tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkileri belirlemek için 1 ile 4 puan arasında derecelendirme yapılır (201).

### ***Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi (OTÖT)***

Cools ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada olasılıklı tersine öğrenmenin nöral mekanizmalarını tanımlamışlardır (202). Bu araştırma temelinde Mueller ve Piper Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi' ni (OTÖT) geliştirmişlerdir (203). Bu test, her setin merkezine yerleştirilmiş, geometrik ve renk olarak farklı iki şeklin bulunduğu deneysel bir testtir. (Şekil 3)

Her blokta iki farklı şekil gösterilir fakat şekillerin yerleri her set için rastgele belirlenir. Blokların başında, şekillerden meydana gelen yeni set rastgele seçilir ve yeni bir haritalanma kişiye öğretilir. Test, toplamda 2 bloktan oluşmaktadır ve her blok için 10 defa kural değişimi olmaktadır (11 etap). Etaplar, gösterilen şeklin hangi tarafta olduğuna bakılmaksızın doğru kabul edildiği bir dizi setten oluşmaktadır. Etapların başında, sonraki etaba geçmek için rastgele seçilmiş bir doğru yanıt kriteri belirlenir.

Doğru yanıt için belirli bir sayıya ulaşıldığında, doğru olan imaj tersine dönerek yanlış imaj olmaktadır. Ek olarak, cevabın doğru veya yanlış olduğunu belirten geri bildirimler olasılık içermektedir. Bunun nedeni, her etapta rastgele seçilmiş o geçersiz geri bildirimlerin de verilmesidir ve bu hatalı geri bildirimler bir setin ortalama %20' sini meydana getirmektedir. Set sırasında katılımcının klavyenin sağ ve sol “shift” tuşlarını kullanarak doğru yanıtı seçmesi istenir.



Şekil 3: OTÖT şeması, Cools ve ark.(2002)' den alınıp revize edilmiştir.

Test süresince, doğru yanıt yeşil gülen yüz, yanlış yanıt ise kırmızı üzgün yüz ile katılımcıya bildirilir. Testte etapların süresi, kişinin ‘doğru deneme’ ve ‘doğru geri bildirim değil’ sayısına göre belirlenir. Bu testte zaman kısıtlaması gibi bir durum yoktur. Testte katılan kişilere sadece, doğru cevabın bir kurala göre belirlendiği ve her geri bildirim doğru olmadığı söylenir fakat test süresince kuralın değişeceği ve bu durumun şekillerin yeri ile değil, kendisi ile ilgili olduğu konusunda bilgilendirme yapılmaz. Testin sonuçları, toplam deneme sayısı, doğru deneme sayısı, ortalama doğru deneme/blok, toplam deneme/blok ve her kural değişimi için ortalama hata sayısı olmak üzere 5 kategoride değerlendirilmektedir (204)(205).

## DERİN TMS (dTMS) VE TAKLİT (SHAM) TMS PROTOKOLÜ

Derin TMS protokolü; Pamukkale Üniversitesi Habib Kızıldaş Psikiyatri Hastanesi TMS tedavi ünitesinde, TMS uygulama sertifikası bulunan psikiyatri hemşireleri tarafından, uygun fiziki şartlar altında, araştırmadan sorumlu hekimlerin denetiminde, Neuro-MS/D cihazı ile uyumlu olan çift koni bobin kullanılarak uygulanmıştır.

Uygulamanın ilk seansına başlamadan önce, katılımcıların rahat bir pozisyonda oturması sağlanmış, orta hatta kademeli bir şekilde artan uyarılar verilerek kontrlaterale ayak kaslarında istemsiz kasılma gözlenmesi ile birlikte İME belirlenmiş, sonrasında çift koni bobin mPFK' ya gelecek şekilde sabitlenmiştir. Burada tespit edilen İME' nin %110'ü, uygulanacak tedavinin uyarı şiddeti olarak belirlenmiştir.

Taklit (sham) TMS uygulamasının protokolü, Angulated figure-of-eight coil 100 mm AFEC-03-100-P—Placebo (Açılı sekiz şeklinde taklit ya da sahte bobin) adı verilen, sekiz şeklinde geometrisi ve yan yana iki dairenin birleşimi ile oluşan, kafatasında uygun bölgeye yerleşime müsait fiziksel yapıya sahip olan, normal TMS bobinine benzeyen ancak manyetik alanı zayıflatan bir manyetik kalkanla donatılmış, amaca yönelik üretilmiş sahte TMS bobini ile uygulanmıştır. Aktif bir TMS bobini gibi konumlandırılan bu bobin sayesinde işitsel, görsel ve (dokunsal +/-) etkilerin iyi bir şekilde taklit edilmesi sağlanmıştır.

Tedavi 3 hafta boyunca, hafta sonları hariç günde 2 defa uygulanacak şekilde toplamda 30 seans gerçekleştirilmiş olup; tedavinin başında hastalar randomize ve çift kör olarak iki paralel gruba ayrılmıştır. Derin TMS grubuna, çift koni bobin kullanılarak 20 Hz frekansında her bir dizide 50 atım olacak şekilde mPFK ve ASK' ya eş zamanlı toplamda 2000 atım olacak şekilde manyetik uyarım uygulanmış, Taklit TMS grubuna ise katılımcıların ayırımına varamayacağı şekilde, uygun fiziki koşullar sağlanarak, aynı protokolde, Angulated figure-of-eight coil 100 mm AFEC-02-100-P—Placebo denilen coil ile taklit (sham) protokolü uygulanmıştır.

### ***Kişiselleştirilmiş Semptom Provokasyonu***

Obsesif kompulsif semptomların provokasyonu, özellikle sağ hemisferde olmak üzere KSTK devrenin aktivasyonu ile ilişkilidir (206)(207). Yapılan çalışmalar, TMS uygulamasının etkinliğinin yalnızca stimülasyonun özelliklerine değil, aynı zamanda hedeflenen beyin bölgelerindeki sinirsel aktivasyonun başlangıçtaki durumuna da bağlı olduğunu göstermektedir (208). Burada önemli bir nokta; OKB semptomlarının aktive ettiği nöral devrelerin, semptomlardan ve sıkıntıdan en çok etkilenen sinir hücrelerinin modülasyonuna neden olması durumu söz konusu olduğu için, TMS uygulamasının nöral plastisiteyi daha da arttırdığı düşünülmektedir (208)(209).

Onaylanmış protokol, her TMS uyarımından önce bireyselleştirilmiş semptom provokasyonunu içermektedir. Semptom provokasyonu hassas ve zahmetli bir prosedür olsa da uygulayacak kişiler için yapılandırılmış eğitim yöntemleri mevcut değildir. Çalışmamızda her bir hastaya bireyselleştirilmiş, toplam 7 sorudan oluşan obsesyonlarına yönelik provokatif sorular hazırlanmıştır. Hastanın semptom şiddeti görsel analog skalasında 4 ile 7 arasında olacak şekilde sorular, en az sıkıntı oluşturdandan en fazla sıkıntı oluşturan soruya doğru hazırlanmıştır. Her bir hastaya sırasıyla yapılacak işlemin gerekçesi ve prosedürü açıklanmış, semptomları tetiklemek için kullanılacak bilgiler sorumlu hekim tarafından toplanmıştır.

Her katılımcı için belirlenen ve sıkıntı yaratan semptomların şiddeti derecelendirilerek görsel analog skalasındaki aralığı tespit edilmiş (4-7 arası olması isteniyor), seans boyunca TMS uygulamasından sorumlu hemşire ara ara hasta ile diyaloga girip semptom provokasyonunu skalaya göre güncellemesi için sorumlu hekime bilgi vermiştir (süreçte görsel analog skalasında semptomların sıkıntı şiddetinin 4-7 aralığının dışında kalması durumunda).

### **İstatistiksel Analizler**

Araştırmamızda elde ettiğimiz istatistiksel veriler değerlendirilirken, SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleri ve uygun regresyon modelleriyle, kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Çalışmamızda  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **Etik Komisyon Onayı**

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.06.2021 tarihli 60116787-020-57080 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bu araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün 22.10.2021 tarih, 2021TIPF029 sayılı ve 03-10-2022 tarih, 2022HZDP023 sayılı kararları ile desteklenmiştir.

## BULGULAR

Araştırmamıza, 18-65 yaş arası, DSM-V tanı kriterlerine göre OKB tanısı almış, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya onay vermiş ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan toplam 36 kişi dahil edilmiş olup, aktif dTMS uygulanan 14 ve taklit TMS uygulanan 15 hasta olmak üzere, toplamda 29 kişi ile çalışma tamamlanmıştır.

### Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

**Tablo 1:** Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Demografik özellikler		Derin TMS Grubu	Taklit TMS Grubu	$\chi^2$	z	df	p
Cinsiyet	Kadın	9 (%64.3)	9 (%60)	0.056	-	1	0.812
	Erkek	5 (%35.7)	6 (%40)				
Medeni Durum	Bekar	9 (%64.3)	6 (%40)	1.710	-	1	0.191
	Evli	5 (%35.7)	9 (%60)				
Çalışma Durumu	Çalışmayan	9 (%64.3)	10 (%66.7)	-	-	1	1
	Çalışan	5 (%35.7)	5 (%33.3)				
Yaş		34.5 ± 13.38	37.93 ± 13.95	-	-0.699	-	0.505
Eğitim Süresi		13.14 ± 3.68	11.13 ± 4.72	-	-1.058	27	0.310
Hastalığın başlangıç yaşı		19.07 ± 6.34	21 ± 6.92	-	-0.875	-	0.400
Hastalık süresi		15.36 ± 9.68	16.93 ± 9.57	-	-0.590	27	0.561
Hastaneye yatış sayısı		0.57 ± 0.85	0.93 ± 1.33	-	-0.750	-	0.505
TMS öyküsü	Yok	12 (%85.7)	13 (%86.7)	-	-	-	1
	Var	2 (%14.3)	2 (%13.3)				
EKT öyküsü	Yok	12 (%85.7)	15 (%100)	-	-	-	0,224
	Var	2 (%14.3)	0 (%0)				

\* $p < 0.05$ , Gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2$ = Ki-kare testi

Çalışmayı tamamlayan hastaların sosyodemografik verileri analiz edildiğinde; cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, yaş, eğitim süresi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, daha önce TMS ve EKT öyküsünün olup olmaması gibi değişkenler arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır. (Bkz. Tablo 1).

Katılımcıların özgeçmişini incelendiğinde, 4 hastanın TMS, 2 hastanın da daha önce EKT tedavi öyküsünün olduğu saptanmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve daha önceki yatış sayılarına bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Bkz. Tablo 1).

Her iki gruptaki hastaların aldıkları farmakoteröpatik tedavileri ve doz ortalamaları belirtilmiştir (Bkz. Tablo 2).

**Tablo 2:** Hastaların Farmakoteröpatik ilaçları ve ortalama tedavi dozları

ilaç	Derin TMS Grubu (n=14), (Ort±S.S)	Taklit TMS Grubu (n=15), (Ort±S.S)	z	p
Sertralin	205.56 ± 39.09 (n=9)	177.27 ± 34.38 (n=11)	-1,554	0,230
Fluoksetin	60 ± 0 (n=4)	40 ± 20 (n=3)	-1,764	0,229
Klomipiramin	150 ± 106.07 (n=2)	150 ± 75 (n=7)	0.000	1
Fluvoksamin	200 ± 0 (n=1)	0 ± 0 (n=0)	-	-
Risperidon	2 ± 0 (n=1)	2 ± 0 (n=1)	0.000	1
Duloksetin	60 ± 0 (n=1)	60 ± 0 (n=1)	0.000	1
Aripiprazol	9.44 ± 8.08 (n=9)	11.88 ± 8.43 (n=8)	-0.928	0.423
Lamotrijin	400 ± 0 (n=1)	0 ± 0	-	-
Ketiapin	50 ± 30.62 (n=5)	225 ± 325 (n=3)	-0.470	0.786
Ketiapin XR	0 ± 0	50 ± 0 (n=1)	-	-
Alprazolam	0 ± 0	1 ± 0 (n=1)	-	-

\* $p < 0.05$ , Ort: ortalama, S.S: standart sapma. N: örneklem sayısı

Gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2 =$  Ki-kare testi

## ARAŞTIRMA SÜRECİNDE ELDE EDİLEN VERİLER

### Tedavi Öncesi ve Sonrası Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması

Her katılımcı için dTMS uygulaması öncesi (0. hafta) ve sonrasında (3. hafta) yapılmış olan ölçek ve nöropsikolojik test verilerinin istatistiksel analizi yapıldıktan sonra; elde edilen sonuçlar grupların kendi içinde ve her iki grup arasında olmak üzere ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilmiştir (Bkz. Tablo 3).

**Tablo 3:** YBOKÖ Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi, Gruplar Arası ve Değişim Farklarının Karşılaştırılması

Ölçek	Derin TMS Grubu		Taklit TMS Grubu		Gruplar Arası Değerler		
	Ort±S.S	Ortanca (min-max)	Ort±S.S	Ortanca (min-max)	z	df	P
<b>YBOKÖ TOPLAM</b>							
T.Ö.	25.36 ± 5.4	24.5 (18 - 34)	25.33 ± 5.46	26 (18 - 36)	-0.022	27	0.983
T.S.	18.43 ± 6.86	18 (8 - 33)	24.67 ± 7.13	25 (13 - 37)	-2.058	27	<b>0.041</b>
<b>Grup içi p</b>	<b>0.003</b> (z=-2.954, df=13)		0.467 (z=-0.727, df=14)				
<b>Fark</b>	6.93 ± 5.85	7 (-5 - 17)	0.67 ± 4.37	1 (-8 - 12)	-2.996	27	<b>0.002</b>
<b>YBOKÖ OBSESYON</b>							
T.Ö.	12.86 ± 3.03	13 (9 - 18)	13.07 ± 3.26	13 (9 - 20)	-0.111	27	0.914
T.S.	9.29 ± 3.91	8.5 (4 - 18)	12.13 ± 4.21	12 (5 - 20)	-1.904	27	0.057
<b>Grup içi p</b>	<b>0.002</b> (z=-3.068, df=13)		0.150 (z=-1.438, df=14)				
<b>Fark</b>	3.57 ± 2.34	3.5 (0 - 7)	0.93 ± 2.37	1 (-3 - 6)	-2.650	27	<b>0.008</b>
<b>YBOKÖ KOMPULSİYON</b>							
T.Ö.	12.5 ± 2.9	12.5 (8-17)	12.27 ± 2.52	12 (9-16)	-0.220	27	0.847
T.S.	9.14 ± 3.16	9 (3-15)	12.53 ± 3.48	13 (7 - 18)	-2.344	27	<b>0.018</b>
<b>Grup içi p</b>	<b>0.007</b> (z=-2.679, df=13)		0.462 (z=-0.736, df=14)				
<b>Fark</b>	3.36 ± 3.89	3.5 (1 - 6.25)	-0.27 ± 2.58	-1 (-6 - 10)	-2.912	27	<b>0.003</b>

\*p<0,05, gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2$ = Ki-kare testi  
\*\*YBOKÖ: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası



Her iki grubun TMS uygulaması sonrası YBOKÖ toplam puanları karşılaştırıldığında, derin TMS grubunda taklit TMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösteren sonuçlar elde edilmiştir ( $p=0.041$ ). YBOKÖ obsesyon ve YBOKÖ kompulsiyon alt ölçek puanları her iki grupta tedavi sonrası değerlendirildiğinde ise, derin TMS grubunda YBOKÖ obsesyon alt ölçek puanlarında taklit TMS grubuna kıyasla belirgin azalma eğilimi görülürken, anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.057$ ). YBOKÖ kompulsiyon alt ölçek puanlarında derin TMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı azalmanın olduğu görülmüştür ( $p=0.018$ ).

Grupların kendi içinde değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ve sonrasındaki YBOKÖ toplam, YBOKÖ obsesyon ve YBOKÖ kompulsiyon ölçek puanları sırasıyla karşılaştırıldığında; derin TMS Grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilirken ( $p=0.003$ ,  $p=0.0002$ ,  $p=0.007$ ), taklit TMS grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.467$ ,  $p=0.162$ ,  $p=0.462$ ).

Grupların tedavi öncesi ve sonrası YBOKÖ ölçek puanlarındaki değişim farkları ortalama ve standart sapma olarak incelenmiştir. Her iki grup, YBOKÖ toplam, YBOKÖ obsesyon, YBOKÖ kompulsiyon değişim farkları açısından karşılaştırıldığında, derin TMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren azalma olduğu saptanmıştır ( $p=0.002$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.003$ ).

İki grup arasındaki tedavi sonrası elde edilen BOKÖ toplam puanları ortalama ve standart sapma olarak karşılaştırıldığında; derin TMS grubunda, taklit TMS grubuna kıyasla belirgin azalma saptanmış fakat anlamlı farklılık elde edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası BOKÖ toplam puanlarının değişim farkları açısından karşılaştırıldığında, derin TMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.0001$ ).

Her iki grubun kendi içindeki BOKÖ toplam ölçek puanları tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, derin TMS grubunun sonuçları BOKÖ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ( $p=0.001$ ), taklit TMS grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

BOKÖ alt ölçek puanlarının tedavi sonrası değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldığında; Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Her iki grubun BOKÖ alt ölçek puanları tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde değerlendirildiğinde, derin TMS grubunun kendi içindeki BOKÖ-bulaş/kirlenme, BOKÖ-sorumluluk, BOKÖ-kabul edilemez düşünceler alt ölçek puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık oluşturan sonuçlar saptanmıştır ( $p=0.02$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.009$ ). Taklit TMS grubunun kendi içindeki tedavi öncesi ve sonrası BOKÖ alt ölçek puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). BOKÖ-simetri/düzen alt ölçek puanları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

BOKÖ-bulaş/kirlenme, BOKÖ-sorumluluk, BOKÖ-kabul edilemez düşünceler alt ölçek puanlarındaki değişim farkları her iki grup için ortalama ve standart sapma olarak sırasıyla karşılaştırıldığında, derin TMS grubunda, taklit TMS' ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan sonuçlar elde edildiği görülmüştür ( $p=0.014$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.002$ ).

BOKÖ-simetri/düzen alt ölçek puanlarındaki değişim farkları için iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). (Bkz. Tablo 4).

Çalışmaya katılan gruplar HAM-D ölçek puanlarına göre değerlendirildiğinde; derin TMS grubunun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilirken ( $p=0.032$ ), taklit TMS grubunun kendi içindeki değerlendirmesinde anlamlı sonuç saptanmamıştır ( $p=1$ ). Yine her iki grup da HAM-A ölçek puanlarına göre tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, derin TMS grubunun kendi içinde karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmış ( $p=0.001$ ), taklit TMS grubunda ise grup içi anlamlı farklılık oluşturan bir azalma bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4: BOKÖ Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Derin TMS Grubu		Taklit TMS Grubu		Gruplar Arası Değerler		
	Ort±S:S	Ortanca (min-max)	Ort±S:S	Ortanca (min-max)	z	df	p
<b>BOKÖ TOPLAM</b>							
T.Ö.	37 ± 12.55	36.5 (20-65)	35.07 ± 12.62	35 (12-52)	-0.262	27	0.813
T.S.	25.64 ± 3.71	23.5 (7-55)	33.8 ± 14.48	36 (12-60)	-1.486	27	0.146
<b>Grup içi p</b>	<b>0.001</b> (z=-3.300, df=13)		0.156 (z=-1.420, df=14)				
<b>Fark</b>	11.36 ± 6.01	10 (4 - 26)	1.27 ± 7.49	1 (-21 - 13)	-3.657	-	<b>0.0001</b>
<b>BOKÖ-BULAŞ KİRLENME</b>							
T.Ö.	10.86 ± 5.74	12 (0-18)	8.2 ± 5.44	8 (0-19)	-1.358	27	0.186
T.S.	6.79 ± 5.75	7 (0-19)	7.13 ± 5.34	7 (0-18)	-1.132	27	0.914
<b>Grup içi p</b>	<b>0.002</b> (z=-3.048, df=13)		0.06 (z=-2.006, df=14)				
<b>Fark</b>	4.07 ± 3.38	4 (-1 - 10)	1.07 ± 2.02	1 (-3 - 5)	-2.481	27	<b>0.014</b>
<b>BOKÖ-SORUMLULUK</b>							
T.Ö.	10.79 ± 4.19	9.5 (4 - 19)	8.33 ± 4.91	9 (0-14)	-1.099	27	0.290
T.S.	6.86 ± 2.98	7 (2 - 15)	8.47 ± 4.85	9 (0-17)	-1.251	27	0.217
<b>Grup içi p</b>	<b>0.003</b> (z=-2.943, df=13)		0.884 (z=-0.158, df=14)				
<b>Fark</b>	3.93 ± 3.25	4.5 (0 - 10)	-0.13 ± 3.48	1 (-8 - 5)	-2.603	27	<b>0.009</b>
<b>BOKÖ-KED</b>							
T.Ö.	9.57 ± 4.55	10.5 (0 - 18)	9.8 ± 6.39	11 (0 - 19)	-0.373	27	0.715
T.S.	7.21 ± 4.42	6.5 (0 - 14)	10.13 ± 6.93	12 (0 - 20)	-1.160	27	0.252
<b>Grup içi p</b>	<b>0.006</b> (z=-2.756, df=13)		0.618 (z=-0.498, df=14)				
<b>Fark</b>	2.36 ± 2.21	2.5 (-2 - 6)	-0.33 ± 1.99	0 (-5 - 3)	-2.972	27	<b>0.002</b>
<b>BOKÖ-SİMETRİ DÜZEN</b>							
T.Ö.	6 ± 5.41	5 (0 - 17)	8.73 ± 4.98	9 (0 - 17)	-1.427	27	0.158
T.S.	4.57 ± 4.35	5 (0 - 14)	8.07 ± 5.76	8 (0 - 17)	-1.672	27	0.102
<b>Grup içi p</b>	0.058 (z=-1.895, df=13)		0.128 (z=-1.522, df=14)				
<b>Fark</b>	1.43 ± 2.38	0.5 (-1 - 6)	0.67 ± 2.97	1 (-8 - 5)	-0.244	27	0.813

\*p<0,05, gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2=$  Ki-kare testi  
BOKÖ: Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, KED: Kabul edilemez düşünceler

Gruplar tedavi sonrası HAM-D ölçek puanlarına göre karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık saptanmamış ( $p>0.05$ ), ancak HAM-A' ya göre derin TMS grubunda taklit TMS grubuna kıyasla tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir ( $p=0.006$ ), (Bkz. Tablo 5).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değişim farkları ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında HAM-D değişim farkları açısından anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0.05$ ), HAM-A değişim farkları açısından derin TMS lehine anlamlı farklılık oluşturan sonuçlar elde edilmiştir ( $p=0.0001$ ).

**Tablo 5:** HAM-D ve HAM-A Ölçek Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

HAM-D	Derin TMS Grubu		Taklit TMS Grubu		Gruplar Arası Değerler		
	Ort±S.S	Ortanca (min-max)	Ort±S.S	Ortanca (min-max)	z	df	p
<b>T.Ö.</b>	7.21 ± 3.33	7 (2 - 14)	6.13 ± 2.53	6 (3 - 11)	-0.967	27	0.354
<b>T.S.</b>	5.36 ± 2.56	4.5 (2 - 11)	6.13 ± 3.11	7 (1 - 12)	-0.703	27	0.505
<b>Grup içi p</b>	<b>0.032</b> (z=-2.143, df=13)		0.860 (z=-0.177, df=14)				
<b>Fark</b>	1.86 ± 2.74	2 (-3 - 7)	0 ± 2.2	0 (-3 - 5)	-1.912	27	0.057
<b>HAM-A</b>							
<b>T.Ö.</b>	10.64 ± 3.56	11 (4 - 16)	9.8 ± 4.49	9 (3 - 18)	-0.636	27	0.533
<b>T.S.</b>	6.79 ± 2.78	6.5 (3 - 13)	11.07 ± 4.25	12 (4 - 20)	-2.720	27	<b>0.006</b>
<b>Grup içi p</b>	<b>0.001</b> (z=-3.177, df=13)		0.1 (z=-1.646, df=14)				
<b>Fark</b>	3.86 ± 2.93	3.5 (-1 - 9)	-1.27 ± 2.63	-1 (-5 - 3)	-3.817	27	<b>0.0001</b>
* $p<0,05$ , gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, $\chi^2$ = Ki-kare testi HAM-D: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, HAM-A: Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği							

**Tablo 6:** OTÖT Puanlarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

OTÖT Puanları	Derin TMS Grubu		Taktit TMS Grubu		Gruplar Arası Değerler		
	Ort±S:S	Ortanca (min-max)	Ort±S:S	Ortanca (min-max)	z	df	p
<b>Toplam Deneme</b>							
<b>T.Ö.</b>	491.5 ± 57.45	489 (371 - 578)	529 ± 165.12	515 (362 - 1070)	-0.567	-	0.591
<b>T.S.</b>	424.36 ± 66.89	399.5 (333 - 562)	527.6 ± 193.28	524 (348 - 1052)	-1.550	-	0.123
<b>Grup içi p</b>	<b>0.006</b> (z=-2.731, df=13)		0.496 (z=-0.682, df=14)				
<b>Fark</b>	67.14 ± 75.02	49 (-52 - 189)	1.4 ± 150.65	1 (-461 - 234)	-1.484	-	0.146
<b>Doğru deneme</b>							
<b>T.Ö.</b>	275.86 ± 7.39	276 (263 - 289)	275.47 ± 10.47	277 (253 - 295)	-0.109	27	0.914
<b>T.S.</b>	270.36 ± 10.77	271.5 (252 - 288)	277.87 ± 7.43	276 (267 - 296)	-1.815	27	<b>0.070</b>
<b>Grup içi p</b>	0.132 (z=-1.505, df=13)		0.531 (z=-0.626, df=14)				
<b>Fark</b>	5.5 ± 12.66	1.5 (-13 - 30)	-2.4 ± 12.82	-1 (-33 - 19)	-1.377	27	0.172
<b>Doğru deneme/blok</b>							
<b>T.Ö.</b>	13.79 ± 0.37	13.8 (13.15 - 14.45)	13.77 ± 0.52	13.85 (12.65 - 14.75)	-0.109	27	0.914
<b>T.S.</b>	13.52 ± 0.54	13.58 (12.6 - 14.4)	13.89 ± 0.37	13.8 (13.35 - 14.8)	-1.794	27	<b>0.077</b>
<b>Grup içi p</b>	0.132 (z=-1.505, df=13)		0.531 (z=-0.626, df=14)				
<b>Fark</b>	0.28 ± 0.63	0.08 (-0.65 - 1.5)	-0.12 ± 0.64	-0.05 (-1.65 - 0.95)	-1.355	27	0.186
<b>Toplam deneme/blok</b>							
<b>T.Ö.</b>	24.93 ± 3.2	24.78 (18.55 - 29.85)	26.44 ± 8.26	25.75 (18.1 - 53.5)	-0.218	-	0.847
<b>T.S.</b>	21.22 ± 3.34	19.98 (16.65 - 28.1)	26.39 ± 9.67	26.2 (17.4 - 52.6)	-1.55	-	0.123
<b>Grup içi p</b>	<b>0.005</b> (z=-2.794, df=13)		0.532 (z=-0.625, df=14)				
<b>Fark</b>	3.71 ± 3.87	3.63 (0.59 - 7.43)	0.06 ± 7.53	-0.05 (-23.5 - 11.7)	-1.724	-	0.085
<b>Ort. hata/kural değişimi</b>							
<b>T.Ö.</b>	11 ± 2.89	11.45 (4.75 - 14.65)	12.68 ± 8.09	11.9 (4.95 - 38.75)	-0.524	-	0.621
<b>T.S.</b>	7.7 ± 3.52	6.25 (3.35 - 14.7)	12.5 ± 9.75	12.85 (3.25 - 38.6)	-1.288	-	0.201
<b>Grup içi p</b>	<b>0.008</b> (z=-2.668, df=13)		0.307 (z=-1.023, df=14)				
<b>Fark</b>	3.3 ± 3.7	3.4 (-2.55 - 9.4)	0.18 ± 7.34	1 (-22.4 - 10.75)	-1.222	-	0.234
<i>*p&lt;0,05, gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, <math>\chi^2</math> = Ki-kare testi, OTÖT: Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi</i>							

OTÖT puanları her iki grup için değerlendirildiğinde, derin TMS grubu ile taklit TMS grubu arasında tedavi sonrası doğru deneme sayısı ve her blok için doğru deneme sayısı karşılaştırıldığında, derin TMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olmasada ( $p=0.070$ ,  $p=0.077$ ), taklit TMS' ye göre belirgin fark saptanmıştır. toplam deneme sayısı, her blok için toplam deneme sayısı ve her kural değişimi için ortalama hata sayısı açısından anlamlı sonuçlar bulunmamıştır ( $p>0.005$ ). Grupların OTÖT puanlarının tedavi öncesi ve sonrası değişim farkları ortalama ve standart sapma bazında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.005$ ).

Derin TMS grubunun tedavi öncesi ve sonrası OTÖT puanları kendi içinde karşılaştırıldığında, sırasıyla toplam deneme sayısı, her blok için toplam deneme sayısı ve her kural değişimi için ortalama hata sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanırken ( $p=0.006$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.005$ ), taklit TMS grubunun tedavi öncesi ve sonrası OTÖT puanları kendi içinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ), (Bkz. Tablo 6).

### YBOKÖ' ye Göre Tedaviye Yanıt Oranları

Her iki grubun YBOKÖ' ye göre tedaviye yanıt oranları incelendiğinde, derin TMS grubunda sayı ve yüzde değerleri olarak taklit TMS grubuna kıyasla daha fazla hastanın tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Gruplar kendi arasında yüzde değişimleri olarak karşılaştırıldığında, dTMS' nin pleseboya göre anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü görülmüştür (Bkz Tablo 7).

**Tablo 7:** TMS Uygulaması Sonrası YBOKÖ puanlarında  $\geq$  %30 azalmaya Göre Tedavi Yanıtları

YBOKÖ Tedavi Yanıtları	Derin TMS Grubu (n, %)	Taklit TMS Grubu (n, %)	Toplam (n, %)	z	p
Yok	9, %64.3	14, %93.3	23, %79.3	-2.881	<b>0.003</b>
Var	5, %35.7	1, %6.7	6, %20.7		

*\* $p<0.05$ , Tedaviye yanıt: YBOKÖ puanlarında  $\geq$  %30 azalma  
Gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2=$  Ki-kare testi*

## Grupların Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-Ö)' ne Göre Karşılaştırılması

Gruplar KGİ-Ö' ye göre tedavi öncesi hastalık şiddeti, tedavi sonrası düzelme ve yan etki şiddeti açısından sayı ve yüzde değerleri olarak değerlendirilmiştir. KGİ-Ö hastalık şiddetine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

KGİ-Ö düzelme ölçeğine göre her iki grup TMS (derin/taklit) sonrası tedavi yanıtları açısından karşılaştırıldığında; derin TMS grubunda, taklit TMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan düzelme olduğu saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Gruplar tedavi sonrası KGİ-Ö yan etki şiddetine göre değerlendirildiğinde, nispeten düşük orandaki katılımcılarda işlevselliği önemli derecede etkilemeyen yan etkiler görülmüş, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.005$ ), (Bkz. Tablo 8).

**Tablo 8:** Grupların TMS Uygulaması Öncesi (0. hafta) Ve Sonrası (3. hafta) Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-Ö)' ne Göre Karşılaştırılması

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-Ö)		Derin TMS Grubu	Taklit TMS Grubu	Toplam	Gruplar Arası Değerler		
		n (%)	n (%)	n (%)	$\chi^2$	df	p
KGİ-Ö Hastalık Şiddeti	Hafif düzeyde hasta	0 (%0)	1 (%6.7)	1 (%3.4)	1.52	3	0.678
	Orta düzeyde hasta	7 (%50)	6 (%40)	13 (%44.8)			
	Belirgin düzeyde hasta	5 (%35.7)	6 (%40)	11 (%37.9)			
	Ağır hasta	2 (%14.3)	2 (%13.3)	4 (%13.8)			
KGİ-Ö Düzelme	Oldukça düzeldi	7 (%50)	1 (%6.7)	8 (%27.6)	15.333	3	0.002
	Biraz düzeldi	5 (%35.7)	2 (%13.3)	7 (%24.1)			
	Hiç değişiklik yok	2 (%14.3)	9 (%60)	11 (%37.9)			
	Biraz kötüleşti	0 (%0)	3 (%20)	3 (%10.3)			
KGİ-Ö Yan Etki Şiddeti	Hiç yok	10 (%71.4)	14 (%93.3)	24 (%82.8)	-	-	0,169
	İşlevselliği önemli derecede etkilemiyor	4 (%28.6)	1 (%6.7)	5 (%17.2)			

\* $p<0,05$ , gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2=$  Ki-kare testi, KGİ-Ö: Klinik Global İzlenim Ölçeği.  
\*\*KGİ-Ö Düzelme Ölçeği: Tedaviye tam yanıt; 1 (çok düzeldi) ya da 2 (oldukça düzeldi), Tedaviye kısmi yanıt; 3 (biraz düzeldi)

## dTMS Uygulaması ile İlgili Düşüncelerin Değerlendirildiği Anket Sonuçlarının Karşılaştırılması

Katılımcılara çalışmanın başında uygulanacak tedavi ile ilgili düşüncelerinin değerlendirildiği, sırasıyla tedaviden ne kadar fayda göreceği, ne kadar rahatsızlık duyacağı ve daha önceki deneyimlerine dayanarak bu tedavinin ne kadar etkili olacağına yönelik 3 soruluk anket yapılmış, her soru için hiç (0), az (1), kısmi (2), yeterli (3), çok (4) olacak şekilde kategorize edilmiş cevap seçenekleri sunulmuştur.

Her soru için görüşlerin belirtildiği cevaplara göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.005$ ), (Bkz. Tablo 9).

**Tablo 9:** Grupların Tedavi Öncesi TMS Uygulaması Hakkında Düşüncelerinin Değerlendirildiği Anket Çalışması

Anket		Derin TMS Grubu	Taklit TMS Grubu	Toplam	Gruplar Arası Değerler		
		n (%)	n (%)	n (%)	$\chi^2$	df	p
1.Uygulanacak olan bu tedaviden ne kadar fayda göreceğinizi düşünüyorsunuz?	Hiç	1 (%7.1)	0 (%0)	1 (%3.4)	5.033	4	0.284
	Az	1 (%7.1)	0 (%0)	1 (%3.4)			
	Kısmi	2 (%14.3)	4 (%26.7)	6 (%20.7)			
	Yeterli	8 (%57.1)	6 (%40)	14 (%48.3)			
	Çok	2 (%14.3)	5 (%33.3)	7 (%24.1)			
2.Uygulanacak olan bu tedaviden ne kadar rahatsızlık duyacağınızı düşünüyorsunuz?	Hiç	8 (%57.1)	4 (%26.7)	12 (%41.4)	3.757	3	0.289
	Az	3 (%21.4)	5 (%33.3)	8 (%27.6)			
	Kısmi	1 (%7.1)	4 (%26.7)	5 (%17.2)			
	Yeterli	2 (%14.3)	2 (%13.3)	4 (%13.8)			
	Çok	1 (%7.1)	0 (%0)	1 (%3.4)			
3.OKB tedavileri ile ilgili önceki deneyimlerinize dayanarak, bu tedavinin genel olarak ne kadar etkili olacağını düşünüyorsunuz?	Hiç	1 (%7.1)	0 (%0)	1 (%3.4)	2.966	4	0.564
	Az	2 (%14.3)	1 (%6.7)	3 (%10.3)			
	Kısmi	3 (%21.4)	6 (%40)	9 (%31)			
	Yeterli	5 (%35.7)	4 (%26.7)	9 (%31)			
	Çok	3 (%21.4)	4 (%26.7)	7 (%24.1)			

\* $p < 0,05$ , gruplar arası incelemeler; için z: Mann Whitney U testi; grup içi incelemeler için; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi,  $\chi^2 =$  Ki-kare testi



## YBOKÖ Toplam ve OTÖT Ortalama Hata/Kural Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrası YBOKÖ toplam puanlarındaki değişim farkı ile OTÖT her kural değişimi için ortalama hata sayısının değişim farkı arasındaki ilişki incelendiğinde, her iki grupta da belirtilen değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır ( $p>0.005$ ).

## TMS Uygulamasında Görülen Yan Etkilere Dair Bulgular

Çalışmaya katılan hastalarda tedavi sürecinde önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Yan etki tarifleyen hastalarda herhangi bir tıbbi müdahale gerektirecek durum olmamış, süreçte yakınmalarının kendiliğinden gerilediği gözlemlenmiştir. Çalışmanın başında ek nörolojik hastalık olması nedeniyle çalışmaya alınmayan 3 hastanın haricinde uygulama sürecinde yan etkiler nedeniyle çalışmayı yarıda bırakan hasta olmamıştır (Bkz. Tablo 10)

**Tablo 10:** Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler

Yan Etki		Derin TMS Grubu n, %	Taklit TMS Grubu n, %	Toplam n, %
Yok		10, % 71.4	14, % 93.4	24, % 82.8
Var	Baş Ağrısı	3, % 21.4	1, % 6.7	4, % 13.8
	Kafa Derisinde Rahatsızlık Hissi	-	-	-
	Her İki Yan Etki	1, % 7.1	-	1, % 3.4

## TARTIŞMA

Araştırmamızda tedaviye dirençli OKB hastalarında, bir gruba mPFK ve ASK' ye yüksek frekanslı (20 Hz) dTMS, diğer hasta grubuna ise taklit (sham) TMS uygulayarak, dTMS uygulamasının, ekleme tedavisi olarak, obsesif kompulsif belirtiler ve bunlara ek olarak; depresyon, anksiyete ve tersine öğrenme işlevi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, her iki grubun tedavi öncesi YBOKÖ toplam, alt ölçek puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genel olarak dTMS uygulanan hasta grubunun YBOKÖ toplam ve alt ölçek puanları, taklit TMS uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan sonuçlar Tablo 3' te gösterilmiştir.

Ölçek puanlarındaki çalışma öncesi ve sonrası değişim farkları karşılaştırıldığında, dTMS etkinliğinin pleseboya göre, YBOKÖ toplam, obsesyon ve kompulsiyon olmak üzere her 3 kategoride istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası elde edilen ölçek skorları iki grup arasında karşılaştırıldığında, YBOKÖ toplam ve kompulsiyon alt ölçek puanları, pleseboya göre aktif tedavi grubunda anlamlı bulunurken, YBOKÖ obsesyon alt ölçek puanı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da dTMS grubunda, taklit TMS grubuna kıyasla belirgin bir azalma eğilimi olduğu görülmektedir. Gruplar kendi içinde, tedavi öncesi ve sonrası incelendiğinde ise dTMS tedavisinin, YBOKÖ toplam ve alt ölçek puanları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu bulunurken, taklit TMS' nin aynı ölçek puanları üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar, OKB hastalarının YBOKÖ puanlarına göre dTMS tedavisinden taklit TMS' ye kıyasla belirgin düzeyde fayda gördüğünü göstermektedir.

Son yıllarda bilim çevrelerindeki ilgisi artan dTMS' nin, OKB üzerindeki tedavi edici etkinliğini araştıran tek ve çok merkezli yapılmış olan çalışmalarda, tedavi öncesi ve sonrası YBOKÖ puanlarındaki %30 ve daha fazla azalma olmasının primer tedaviye yanıt kriteri olarak değerlendirildiği görülmektedir (11)(210). Bizde

çalışmamızda hasta popülasyonu ve literatürü göz önünde bulundurarak birinci tedaviye yanıt kriteri ölçütü olarak, YBOKÖ puanlarında %30 ve daha fazla değişimi referans aldık.

Nauczyciel ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, tedaviye dirençli 19 OKB tanısı olan hasta çalışmaya alınmış, 10 ve 9 kişilik olacak şekilde randomize, çift kör ve çapraz geçişli olacak şekilde gruplandırılmış, bir gruba önce daha derin beyin yapılarına etki etmek için kelebek şekilli çift koni bobin (*DB-80 DCC*) ile düşük frekanslı (1 Hz) aktif ve sonrasında taklit TMS, diğer gruba ise tam tersi çapraz geçişli olacak şekilde OFK hedeflenerek TMS uygulanmıştır. Bu çalışmada her katılımcı için 1 ay ara ile gruplar çaprazlama geçiş yapacak şekilde, 1 haftalık periyotlarla günde 2 seans olacak şekilde toplamda 20 seans, %120 İME ile 1200 atım olacak şekilde aktif ve taklit TMS uygulanmış, ilk haftanın sonunda YBOKÖ puanlarında, aktif TMS alan grupta daha fazla olacak şekilde her iki grupta da önemli oranda düşme eğiliminde olduğu gözlemlenmiş fakat, her iki grup kıyaslandığında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır. 1 ay sonraki TMS uygulaması sonrası ise her iki grup kıyaslandığında YBOKÖ puanlarındaki düşüşte farklılık gözlemlenmediği belirtilmiştir. Yine bir başka çalışmada Modirrousta ve ark.'ları, 10 OKB hastasına, düşük frekanslı (1 Hz), günde 1 seans, % 110 İME ve 1200 atım olacak şekilde toplam 10 seans, çift koni bobin kullanılarak mPFC bölgesine dTMS uygulamış, tedavi öncesi ve sonrasında hastaların değerlendirilen YBOKÖ puanlarında ortalama %39 oranında bir iyileşme olduğu ve bu iyilik halinin TMS uygulaması sonlandıktan 1 ay sonraki kontrollerde de devam ettiği belirtilmiştir. Yazarlar, karşılaştırma yapılabilecek kontrol grubunun bu çalışmaya dahil edilmemesini, araştırmanın önemli bir kısıtlılığı olarak belirtmişlerdir (179).

Bizim çalışmamızda, yüksek frekanslı (20 Hz), günde 2 defa, toplamda 30 seans, İME'nin % 110'nu, her seansta 2000 atım olacak şekilde dTMS uygulanması ve örneklem sayısının daha geniş olması gibi metodolojik faktörler, elde ettiğimiz sonuçların dTMS lehine anlamlı bulunmasında etkili olmuş olabilir. Ek olarak, her TMS seansı öncesi gruplara kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulamış olmamız, tedavi etkinliği açısından diğer bir yordayıcı faktör olarak düşünülebilir.

Yakın tarihlerde, OKB hastaları üzerindeki H7-bobin kullanılarak dTMS etkinliğinin araştırıldığı tek merkez ve birçok merkezden elde edilen veriler, dTMS' nin tedavi edici etkinliğini belirgin şekilde göstermiştir. Burada tek merkezli bir araştırmada, İME' nin % 110'u, yüksek frekanslı (20 Hz), 2000 atım olacak şekilde aktif tedavi grubuna günde 1 olmak üzere toplam 25 seans mPFK ve ASK' ye dTMS uygulanması sonrasında, aktif grupta 16 kişiden 7 (%43.75), taklit TMS grubundan ise 14 kişiden 1 (%7.14) hastanın YBOKÖ skorlarına göre tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Yine aynı araştırmacıların, 11 klinik merkezde 99 OKB hastasını dahil ettikleri plesebo kontrollü çalışmada, yüksek frekanslı (20 Hz), günde 1 defa olmak üzere toplamda 29 seans mPFK ve ASK bölgesine dTMS protokolünü uygulamaları sonucunda, aktif tedavi grubundan 16 (%38.1), kontrol grubundan ise 5 (%11.1) hastanın YBOKÖ' ye göre tedaviye tam yanıt verdiği görülmüştür. Roth ve ark.' nın yakın tarihte yaklaşık 219 hastanın dahil edildiği, deneysel ortamdan çok tedavi ortamında dTMS' nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, 22 klinikten topladıkları analiz sonuçlarına göre, yüksek frekanslı (20 Hz), günde 1 olmak üzere 29 seans H-bobin ile mPFK ve ASK bölgesine dTMS uygulaması sonrası OKB hastalarının YBOKÖ' ye göre %57.9 oranında tedaviye yanıt verdiği saptanmıştır (3)(24)(210).

Ek olarak, Modirrousta ve arkadaşlarının kontrol grubunu dahil etmeden OKB hastalarının mPFK bölgesine, soğutmalı sisteme sahip olmayan çift koni bobin ile uyguladıkları dTMS uygulamasının metodolojisi ve etkinliğinden yukarıda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir (179). Bizim bildiğimiz kadarıyla, çift koni bobin (DCC) kullanılarak OKB hastalarında mPFK bölgesine dTMS uygulamasının etkinliğini değerlendiren başka çalışma yoktur. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla, OKB' nin ekleme tedavisinde mPFK ve ASK hedeflenerek, yüksek frekanslı (20 Hz), kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu içeren ve FDA onaylı H-coil kullanılarak uygulanan dTMS tedavi protokolünün etkinliğini, bizim kullandığımız çift koni bobin ile araştıran başka çalışma yoktur. Bu sebeple bizim çalışmamız, NeuroMS/D cihazı ile uyumlu 3. nesil soğutmalı çift koni bobin (*DCC-03-125 C*) ile yüksek frekanslı (20 Hz), günde iki defa olmak üzere toplamda 30 seans mPFK ve ASK bölgesine dTMS uygulamasının OKB hastaları üzerindeki etkinliğinin, kontrol grubu dahil edilerek değerlendirildiği ilk araştırma olması açısından önemlidir.

Yaptığımız çalışma bazı metodolojik ve teknik farklılıklar haricinde, tasarım olarak yukarıda belirttiğimiz referans yayınlarla benzerdir. Fakat bu çalışmada, dTMS' nin günde 2 defa olacak şekilde 30 seans uygulanması ve NeuroMS/D cihazı ile uyumlu olan çift koni bobin kullanılması başlıca farklılıklardır. YBOKÖ puanlarındaki uygulama öncesi ve sonrası tedaviye yanıt oranları daha öncede belirtildiği üzere dTMS alan grupta % 35.7, plesebo grubunda % 6.7 bulunmuştur. H-bobin tasarımı gereği, çift koni bobine göre beyin dokularındaki daha derin ve geniş yapılara etki etmektedir (159). Tzirini ve arkadaşları yakın tarihte yapmış oldukları bir çalışmada, OKB tedavisi için FDA onayı almış olan H-coil ve kelebek şekilli çift koni bobini (*D-B80 coil*) karşılaştırmış, H-coil' in beyinde daha geniş ve derin alanları uyardığını ve bu iki bobinin OKB tedavisi için eşdeğer olmadığını belirtmişlerdir (211). Ancak; çalışmamızda kullandığımız bobinin geometrik özellikleri kelebek şekilli bobinden farklıdır. Bizim kullandığımız çift koni bobin, her iki kanadının dairesel çapı çapı 130 mm dir ve kafatasını daha iyi kavrayacak şekilde tasarlanmıştır fakat, kelebek şekilli çift koni bobinin kanatlarının çapı 95 mm ve kanatları arasındaki açı 120 derecedir(159)(212). Sonuç olarak, kullandığımız çift koni bobin (*DCC-03-125-c*) ile bildiğimiz kadarıyla OKB hastaları üzerinde yapılmış bir çalışma olmaması ve bobin geometrisi göz önünde bulundurulduğunda uyguladığımız dTMS, OKB ile ilişkili nöroanatomik bölgeler üzerinde daha etkili manyetik alan oluşturarak etkili olmuş olabilir.

Bizim bildiğimiz kadarıyla, dTMS uygulamasının, OKB' deki belirti boyutu ve her bir boyuttaki belirti şiddetinin değerlendirildiği BOKÖ üzerindeki etkinliğini inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada, BOKÖ toplam puanı ve bulaş/kirlenme, sorumluk, kabul edilemez düşünceler alt ölçek puanlarındaki değişim farkları iki grup arasında karşılaştırıldığında, dTMS' nin pleseboya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan üstünlüğü olduğu görülmüş, gruplar kendi içinde aynı ölçek puanlarına göre değerlendirildiğinde de aktif tedavi alan grupta anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. BOKÖ simetri/düzen alt ölçek puanları değişim farkına göre değerlendirildiğinde ise derin TMS grubunda, taklit grubuna kıyasla tedavi öncesi ve sonrası daha belirgin fark saptanırken, bu fark anlamlı bulunmamıştır. Yine simetri/düzen alt ölçek puanlarına göre gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, iki grupta da anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Tedavi

sonrası uygulanan BOKÖ toplam ve alt ölçek puanlarına göre iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Yapılan araştırmalarda, özellikle OKB' de simetri/düzen ve/veya istifleme belirtilerinin tedavi yaklaşımlarına daha dirençli olduğu, bu semptomların nörobiyolojik açıdan serotonin dışında dopamin ile ilişkili olmasının tedavi direncinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (213)(214)(215). Çalışmamızda, OKB hastalarının simetri/düzen belirtilerinde dTMS uygulaması sonrası anlamlı iyileşme görülmemesi, referans yayınlarda belirtildiği üzere bu semptomların biyolojik işleyişindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Şafak ve ark.' larının 2017 yayınlanan Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında, BOKÖ toplam ve alt ölçekleri ile YBOKÖ toplam ve alt ölçekleri arasında uyum ve bağlantı ölçütleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ciddi oranda benzer özelliklere sahip olduğu yönünde bağıntı katsayıları elde edilmiştir (195). Başka bir çalışmada, OKB' de boyutsal olarak belirti ölçümlerinin, psikometrik olarak yeniden değerlendirilmesi sonucunda, BOKÖ ve YBOKÖ' nün birlikte uygulanmasını ve güvenilirliğini destekleyen veriler elde edilmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında, BOKÖ' nün toplam ve alt ölçek puanlarının istatistiksel olarak iç tutarlılık ve güvenilirlik katsayıları değerlendirildiğinde, klinik araştırmalar için ileri düzeyde uygun olduğu bulunmuştur (216)(217). Araştırmamız da elde ettiğimiz BOKÖ puanlarının tedavi sürecindeki değişimi, YBOKÖ puanları ile nispeten uyumlu bulunmuştur. Yukarıda bahsettiğimiz gibi, literatürdeki güvenilirlik, bağıntı ve tutarlılık ile ilgili araştırmaların sonuçları, çalışmamızdaki her iki ölçek puanlarının analiz sonuçlarını destekler niteliktedir. Sonuç olarak, dTMS' nin, YBOKÖ' de değerlendirilen genel semptom şiddeti ve OKB' nin belirtilerini boylamsal kategoride inceleyen BOKÖ üzerindeki etkinliğinin korale olması, tutarlılık bazında değerlendirildiğinde dTMS uygulamasının OKB için güvenilir bir ekleme tedavisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, OKB' ye eşlik eden depresyon ve anksiyete belirtileri değerlendirildiğinde, HAM-D' ye göre tedavi sonrası, derin TMS grubunun ölçek puanları tedavi öncesine göre azalma eğilimi gösterirken, Taklit TMS grubunda değişiklik olmamıştır. Ancak, iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değişim farkları ve

tedavi sonrası uygulanan ölçek puanlarının sonuçları incelendiğinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. HAM-A puanlarına göre karşılaştırıldığında ise, dTMS' nin plaseboya göre tedavi öncesi ve sonrası değişim farkları ve tedavi sonrası uygulanan ölçek puanlarına göre istatistiksel olarak üstün olduğu anlamlı farklılık elde edilmiştir. Her iki hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, aktif tedavi alan grubun HAM-D ve HAM-A puanlarında, tedavi öncesine göre anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmış, Taklit TMS grubunda anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Literatürde, TMS uygulaması sonrası, OKB belirtilerinin yanı sıra eşlik eden depresyon ve anksiyete belirtilerinin de korale bir şekilde azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (218)(219)(220) Ek olarak son zamanlarda dTMS uygulamasının OKB üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda, ikincil olarak depresyon ve anksiyete üzerindeki etkilerinde incelendiği görülmektedir. Nauczyciel ve ark. çalışmasında, çift koni bobin ile düşük frekans (1 Hz) dTMS uygulaması sonrası OKB' ye eşlik eden depresif belirtilerde herhangi bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (24)(221)(179). Yayınlanan bir olgu sunumunda, anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği bir depresyon hastasının mPFK ve ASK bölgesi hedeflenerek uygulanan 10 seans ve yüksek frekanslı (10 Hz) dTMS sonrası depresif belirtilerinin % 40, anksiyete belirtilerinin % 33 azalma gösterdiği bildirilmiştir (222). Reddy ve ark.' nın 2022 yılında yayınlanan çalışmasında, 15 OKB hastasına mPFK ve ASK hedeflenerek 10 gün boyunca günde 1 seans olacak şekilde dTMS uygulaması sonrası OKB belirtilerinin yanında depresyon ve anksiyete belirtilerinde de anlamlı azalmanın olduğu saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada komorbid OKB ve Majör Depresif Bozukluk hastalarının dTMS tedavisi sonrası obsesif kompulsif ve depresif belirtilerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da H7-bobin kullanılmıştır (223)(224). Bizim çalışmamızda, OKB belirtilerine eşlik eden depresyon ve anksiyete belirtilerine dTMS uygulamasının, taklit TMS' ye üstün olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle anksiyete belirtilerinde tedavi sonrası HAM-A' ya göre elde edilen istatistiksel veriler, dTMS nin etkinliğini destekler niteliktedir. Ayrıca bu çalışmada katılımcıların dahil edilme kriterleri arasında HAM-D puanının 17' nin altın olması ve suisid düşünceleri olan, psikotik

içerikli ve majör depresyon hastalarının çalışmaya dahil edilmediğini belirtmek gerekir.

Sonuç olarak, depresif ve anksiyete belirtilerinin nörobiyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, uyguladığımız TMS bobininin mPFK, ASK ve daha derin beyin dokularındaki nöral bağlantılara dolaylı yoldan etki etmesi, elde ettiğimiz sonuçları açıklayabilir. Farklı bir değerlendirmede, OKB belirtilerinin hastanın sosyal, mesleki ve birçok alandaki işlevselliğini olumsuz yönde etkilediğini ve bu durumun kişide depresif yakınmalara yol açtığı, ayrıca obsesif belirtilere sekonder gelişen anksiyete belirtileri düşünüldüğünde, Çalışmamızda dTMS nin OKB belirtileri üzerindeki etkinliği yanında depresif ve anksiyete belirtilerine de sekonder etkinliği olmuş olabilir. Ek olarak, araştırmamızda dTMS' nin özellikle günde 2 seans olmak üzere toplamda 30 seans, yüksek frekanslı (20 Hz) ve her seansta 2000 atım olacak şekilde uygulanmasının sonuçlar üzerinde etkinliğinin olabileceği de ayrı bir tartışma konusudur.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla daha önce dTMS uygulamasının, OKB' deki planlama ve bilişsel esneklik üzerine etkinliğinin OTÖT ile değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Çalışmamızda, doğru deneme ve her blok için doğru deneme kategorilerinde, dTMS uygulamasının OKB hastaları üzerindeki etkinliği pleseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada üstünlüğü olduğu görülmektedir. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, toplam deneme, her blok için toplam deneme ve her kural değişimi için ortalama hata sonuçlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, dTMS grubunda anlamlı farklılık elde edilmiştir. Genel olarak OTÖT puanlarındaki değişim farkları her iki grup için karşılaştırıldığında, dTMS grubunda daha belirgin fark oluşturan değerler elde edilmiş fakat bu sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, OTÖT her kural değişimi için ortalama hata sayısı değişim farkı ve YBOKÖ toplam değişim farkı sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bazı çalışmalar, tersine öğrenme yeteneğinde OFK, prefrontal korteks ve kaudal alanlar arasındaki nöral bağlantıların rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (122). Başka bir araştırmada, deney hayvanlarına uygulanan rTMS sonrası, sinaptik protein seviyelerinin ve nöral plastisitenin arttığı, bu durumun bilişsel esnekliğe olumlu



yönde katkısının olabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (225). Yapılan birçok araştırmada, OKB ile karakterize yineleyici, katı bilişsel ve davranışsal kalıpların, bilişsel esneklikteki anormal aktivasyondan kaynaklandığı belirtilmiştir. Buradaki nörobilişsel incelemeler, test performansı sırasında prefrontal bölgelerin, özellikle OFK hipoaktivasyonuna dikkat çekmektedir (118)(123)(124)(125). Steuber ve ark.'nın 2022 yılında yayınlanan çalışmasında, OKB' deki tersine öğrenme ve diğer öğrenme ile ilgili süreçler incelenmiş ve elde edilen nörogörüntüleme sonuçları, vmPFK' deki anormal aktivasyona dikkat çekmiş, tedavi yaklaşımı olarak nöromodilasyon ve psikoterapi yaklaşımlarına dikkat çekmiştir (226).

Elde ettiğimiz bulguların, OKB' deki altta yatan fronto-striatal devre düzensiz işleyişi ve nörogörüntüleme çalışmalarında OFK ve prefrontal yapılarda görülen anormal hipoaktivasyon göz önünde bulundurulduğunda, dTMS uygulamasının OKB hastalarındaki tersine öğrenme üzerindeki etkinliğini desteklediği düşünülebilir. Çalışmamızda kullandığımız çift koni bobinin beyindeki daha derin ve geniş yapılara etki ettiği ve uygulamadaki hedef bölgelerimiz olan mPFK ve ASK' nin nöroanatomik lokalizasyonları incelendiğinde, bilişsel esneklikteki nörobiyolojik modellerle ilişkili yapılar olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, ASK' ye uyguladığımız derin manyetik uyarımın, nörobiyolojik devre modelleri düşünüldüğünde, büyük olasılıkla ASK üzerinden nöral bağlantılar yoluyla OFK' nin nöromodülasyonu üzerine etkili olduğu, araştırma sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Sonuç olarak dTMS uygulamasının, taklit TMS' ye kıyasla OKB hastalarındaki tekrarlayan, katı davranış ve düşünce kalıplarından sorumlu olduğu düşünülen bilişsel esneklik üzerinde olumlu yönde etkinliğinin olduğu, bu çalışmadaki OTÖT performans sonuçlarında nispeten görülmektedir. Her ne kadar test performansı dTMS uygulaması sonrası plaseboya göre daha iyi sonuçlansa da, Tablo 6' da görüldüğü üzere iki grup arasında ve grupların kendi içinde bazı alt kategorideki değişkenlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum, örneklem sayısının yetersizliği, dTMS' nin nüfuz ettiği hedef nöroanatomik yapılar haricinde OFK ve ilişkili subkortikal yapıların uyarılamaması veya zayıf uyarılması, katılımcıların yaş dağılımı incelendiğinde (19-57), genç hastaların daha iyi test performansı gösterebileceği ile açıklanabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin doğrulanabilmesi ve temellendirilmesi için dTMS' nin tersine öğrenmedeki

etkinliğinin araştırıldığı yeni çalışmalar yapılması, yeni bakış açıları kazandırması açısından faydalı olacaktır.

Araştırmamızda, katılımcıların tedavi öncesi obsesif kompulsif belirtilerinin şiddeti, tedavi sonrası düzelme ve dTMS sonrası görülen yan etki şiddetini değerlendirmek amacıyla ikincil tedaviye yanıt kriteri olarak KGİ-Ö puanları karşılaştırılmış, dTMS uygulamasının pleseboya göre anlamlı farklılık oluşturacak şekilde üstün olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında başlangıçtaki hastalık şiddeti ve çalışma sonrası yan etki şiddeti açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

dTMS' nin OKB üzerindeki tedavi etkinliğini araştıran çoğu çalışmada, ikinci tedaviye yanıt kriteri olarak KGİ-Ö uygulaması kullanılmıştır. Carmi ve ark' nın kontrol grubunu dahil ettikleri tek merkezli çalışmada, OKB hastalarına 5 hafta boyunca, günde 1 olmak üzere toplamda 25 seans, H-bobin kullanarak dTMS uygulaması sonrası, aktif tedavi grubunda toplam 16 hastadan 11 (%64.7), plesebo grubunda ise 14 hastadan 1 (%7.1) kişinin KGİ-Ö' ye göre tedaviye tam yanıt kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (24). Aynı araştırmacıların 84 katılımcı ile sonlandırdığı başka bir çalışmada, günde 1 defa olmak üzere 29 seans uyguladıkları dTMS sonrası, aktif tedavi alan gruptaki 41 hastadan 20 (%49), plesebo tedavi alan gruptan ise 43 hastadan 9 (%21) kişinin tedaviye yanıt verdiği, KGİ-Ö puanları karşılaştırıldığında aktif tedavi alan grubun pleseboya göre anlamlı üstünlüğü olduğu görülmüştür (3). Başka bir çalışmada, çift koni bobin ile 19 OKB hastasının OFK hedeflenerek, 1 ay ara ile çapraz geçiş olacak şekilde toplamda 10 seans uygulanan düşük frekanslı (1 Hz) dTMS sonrası, KGİ-Ö puanlarının analizine anlamlı farklılık saptanmamıştır (221). Burada, araştırmaya dahil edilen örneklem sayısı, 10 seanslık tedavi periyotları arasında 1 ay olması, atım sayısı, düşük frekanslı dTMS uygulanması gibi etkenler çalışmanın sonuçlarına olumsuz etki etmiş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, dTMS uygulamasının OKB hastalarındaki tedaviye yanıtı değerlendirdiğimiz diğer bir değişken olan KGİ-Ö üzerinde, pleseboya göre üstün olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilerin, literatürdeki H-bobin kullanılan araştırmalar ile nispeten uyumlu olduğu görülmektedir. H-bobinin, çift koni bobine göre biraz daha derin ve geniş beyin dokularına nüfuz ettiği bilinmektedir ancak bizim TMS cihazımız olan NeuroMS/D çift koni bobin ile

uyumludur. Buna rağmen, mPFK ve ASK' ye uyguladığımız dTMS protokolünün, günde 2 olmak üzere toplamda 30 seans olması, yüksek frekanslı (20 Hz) olması ve her seansta 2000 atım olacak şekilde olması gibi etkenler sonuçlarımızın H-bobin ile yapılan referans yayınlar uyumlu olmasını ve daha önceki çift koni bobin ile yapılan çalışmalardan üstün olmasını açıklayabilir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik verileri incelendiğinde, çoğunluğun kadın cinsiyet (n=18) ve genç, orta erişkin kişilerden oluştuğu görülmektedir. Dünya çapında yürütülen tarama çalışmalarında, OKB' nin yaşam boyu yaygınlığının kadınlarda %0.9-3.4, erkeklerde %0.5-2.5 arasında değişen oranlarda olduğunu gösteren sonuçlara ulaşılmıştır (34). Geçmişte yapılmış bazı çalışmalarda, çocukluk döneminde OKB tanısı alan erkek cinsiyet oranının daha yüksek olduğu bulunurken, yetişkinlikte her iki cinsiyetin eşit veya kadın cinsiyetin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (227). Yapılan başka bir kohort çalışmada OKB prevalansı, erkeklerde % 1.7, kadınlarda ise % 5.3 bulunmuştur (228). Bizim çalışmamızda, örneklemin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, yapılan araştırmaların sonuçları ile nispeten benzer oranlar göstermektedir denebilir. Bu durum, toplumun sosyokültürel yapısındaki kadının rolü gereği erkeklere göre daha az çalışmak zorunda kalması ve bu sebeple tedavi seanslarını sürdürebilirliğinin daha fazla olması, erkeklerin, toplumdaki bakış açısı ve etiketlenme korkusu nedeniyle tedavi için psikiyatri başvurusundan kaçınması gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, OKB' nin erkek cinsiyette daha erken başladığı bilirse de, ileri yaşlarda kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü ve genel popülasyonda 40 yaş sonrası başlangıç göstermediği belirtilmiştir (227)(229). Diğer demografik özelliklere bakıldığında; hastaların medeni hali, çalışma durumu, ek hastalık, daha önce TMS ve EKT öyküsü, 1. derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü, eğitim yılı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve yatış sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Araştırma sürecinde, OKB hastalarının farmakoteröpatik tedavilerinde ilaç ve doz değişikliği yapılmamıştır. Elde edilen verilerde, iki grup arasında, sonuçları etkileyecek anlamlı farmakoteröpatik farklılığın olmadığı ve daha önce yapılmış olan benzer çalışmalar ile nispeten uyumlu olup dTMS uygulamasının ekleme

tedavisi olarak etkinliği incelenmiştir (3)(24)(179)(221). Bağımlılık alanında farmakoteropatik tedavi olmadan tek başına TMS' nin etkinliğini inceleyen çalışmalar olsa da TMS' nin ekleme tedavisi olarak çeşitli psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar çoğunluktadır (161)(230)

Sonuç olarak çalışmamızda, derin/taklit TMS etkinliği her iki grup için YBOKÖ ve KGİ-Ö puanlarına göre değerlendirildiğinde ekleme tedavisi olarak dTMS tedavisinin, OKB belirtileri üzerine plesebodan anlamlı şekilde üstün olduğu saptanmıştır. Taklit TMS grubu kendi içinde karşılaştırıldığında, plesebonun anlamlı farklılık oluşturan bir etkinliğinin olmadığı bulunmuştur.

dTMS uygulaması, klasik TMS' ye göre daha derin beyin dokularına etki etmesi sebebiyle yan etkiler açısından daha dikkatli olunması gerektiği vurgulansa da literatürdeki çalışmalar çoğunlukla dTMS' nin tolare edilebilirliğinin ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. ciddi yan etki olarak çok az sayıda epileptik nöbet ve diğer istenmeyen yan etkilerin görüldüğü rapor edilmiştir fakat genellikle medikal tedaviye gerek olmaksızın kendiliğinden gerileyen baş ağrısı ve kafa derisinde rahatsızlık hissi ve uyuşma şeklinde yakınmaların olduğu belirtilmiştir (183)(184). Çalışmamızda uygulama sırasında ve sonrasında, aktif tedavi grubundan 3, plesebo grubundan 1 olmak üzere toplamda 4 hasta baş ağrısı, aktif gruptan 1 hasta hem baş ağrısı hem de kafa derisinde uyuşukluk hissi tarif etmiş, herhangi bir tıbbi müdahale olmaksızın yakınmalarının kendiliğinden gerilediği gözlemlenmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda üzerinde durulması gereken önemli konulardan biri, TMS (derin/taklit) protokolünde katılımcılara her seans ncesi, OKB belirtilerine yönelik hazırlanmış, bireysel semptom provokasyonu uygulamış olmamızdır. Bu provokasyon algoritması, Maia ve ark. tarafından TMS teknikerlerinin eğitimi ve standardize olması için 2022 yılında yayınlanan kılavuz (231) referans alınarak hazırlanmıştır. Literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde, travma sonrası stres bozukluğu hastalarının travmatik süreçleri ile veya aşır sigara tüketenlerde hatırlatıcı unsurlar ile provokasyon sonrası dTMS uygulamasının, hiç provoke edilmeyen aynı gruplar ile karşılaştığında etkinliğinin daha üstün olduğu sonuçlarından yola çıkarak; Uzun süreli bellekte depolanan rahatsız edici durumların

provokasyon sonrası hatırlanması durumunda, uyarılmaya daha yatkın hale geldikleri öne sürülmüştür (232)(233)(234). Sonuç olarak, dTMS' nin uygulandığı nöroanatomik yapıların aktivasyonu arttığında, tedaviye yanıt verme oranının da arttığı söylenebilir. Yapılan çalışmalarda OKB hastalarında semptom provokasyonu sonrası KTSK devresinde hiperaktivasyon gözlemlenmiştir (24)(3). Biz de araştırmamızda, önceki çalışmalardaki elde edilen verilere dayanarak, OKB nörobiyolojisinde önemli rolü olan mPFK ve ASK aktivitesini semptom provokasyonu ile arttırarak, dTMS uygulamasının etkinliğini arttırmayı amaçladık. Her iki gruba da semptom provokasyonu uygulanması, maruz bırakma şeklindeki terapötik yaklaşımların etkinliği olabileceği ihtimalini ortadan kaldırırken, OKB belirtilerinin gerilemesinde sadece dTMS uygulamasının rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kısaca özetleyecek olursak, bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen OKB hastalarındaki genel klinik semptomlarının yanında, dTMS' nin OKB belirtilerine boyutsal bir bakış açısı getiren, güvenilirliği kanıtlanmış BOKÖ ve nöropsikolojik olarak bilişsel esnekliğin değerlendirildiği tersine öğrenme becerisi üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı, aynı zamanda, OKB hastalarının, çift koni bobin kullanılarak, günde 2 defa olmak üzere toplamda 30 seans dTMS uygulamasına tabi tutulduğu, paralel gruplarla yürütülen ilk çalışmadır.

Genel olarak yukarıdaki örneklerini verdiğimiz çalışmalarda görüldüğü gibi, OKB belirtileri üzerine dTMS' nin tedavi edici etkinliğinde, uygulamanın sayısı, günde kaç defa uygulandığı, frekansı, atım sayısı, manyetik alanın yoğunluğu (İME), uygulanan nöroanatomik hedef bölgeler, bobin tasarımı vb. gibi birçok değişkenin rol oynadığı sonucuna varılabilir. OKB sağaltımında dTMS' nin etkisini değerlendiren çalışmalar nispeten kısıtlı sayıda olsa da, elde edilen verilerin birbiri ile tutarlılık gösterdiğini söylemek mümkündür. Diğer taraftan, günümüzde OKB tedavisinde klasik ve derin TMS için standardize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. dTMS' nin etki mekanizması ile ilgili literatürde genellikle benzer ifadeler yer alsa da, bu durum henüz tam netlik kazanmamıştır. Ek olarak, OKB de yüksek veya düşük frekanslı uygulanması gerektiği konusu hala tartışmalıdır.

Bu araştırmadaki kısıtlılıklar, çalışmaya katılan örneklem sayısının azlığı, tek merkezli olması, dTMS uygulanacak hedef bölgenin nöronavigasyon yöntemi ile tespit edilememesi, semptom provokasyonunun ilgili beyin yapılarındaki aktivitesinin lulememesi olarak belirtilebilir.

Sonuç olarak, dTMS uygulamasının; girişimsel olmaması, anestezi gerektirmemesi, olası yan etkilerinin az olması ve uygulanabilirliğindeki kolaylık nedeniyle gelecek vadeden bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir. Çalışmamız, kontrol grubunun da dahil edildiği, paralel gruplardan oluşan, randomize ve çift kör tasarımı ile dTMS' nin pleseboya göre belirgin üstünlüğünün olduğunu, aynı zamanda eşlik eden depresyon, anksiyete gibi belirtilere ve bilişsel esneklik üzerine olumlu etkisinin olduğunu elde ettiğimiz sonuçlarla ortaya koymuştur. Diğer taraftan, örneklem sayısının daha çok olduğu, dTMS etkinliğinin uzun dönemdeki sonuçlarının karşılaştırıldığı, çok merkezli daha geniş araştırmaların yapılmasına, standardize bir tedavi protokolü ve yeni tedavi algoritmalarının oluşması aından ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## SONUÇLAR

- Randomize, çift kör ve paralel gruplar olarak tasarlanan bu çalışmada dTMS uygulamasının pleseboya göre obsesif kompulsif belirtiler, eşlik eden depresyon ve anksiyete, tersine öğrenme becerisi üzerinde üstünlüğünün olup olmadığı araştırılmıştır.
- Çalışmamız, NeuroMS/D cihazı ile uyumlu 3. nesil soğutmalı çift koni bobin (*DCC-03-125-C*) ile yüksek frekanslı (20 Hz), günde 2 defa olmak üzere toplamda 30 seans mPFK ve ASK bölgesine dTMS uygulamasının OKB hastaları üzerindeki etkinliğinin, kontrol grubu dahil edilerek değerlendirildiği ilk araştırma olması açısından önemlidir.
- Katılımcıların çoğu kadın cinsiyette, ortalama erişkin-orta yaş aralığında, okuma yazma bilen, mental kapasitesi olağan, ortalama eğitim süreleri  $13.14 \pm 3.68$  ve  $11.13 \pm 4.72$  olan, en az 3 ay kullandıkları medikal tedaviden fayda görmeyen OKB' li bireylerdi.
- Derin TMS ve taklit TMS grubu olarak, uygulama öncesi rastgele paralel gruplara ayrılan hastaların, sosyodemografik özellikler, aldıkları farmakolojik ilaç tedavileri, hastalık şiddetleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- TMS uygulaması öncesi (0. hafta) ve sonrası (3. hafta) göre gruplar değerlendirildiğinde, dTMS grubunun, Taklit TMS' ye göre YBOKÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü saptandı. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, dTMS grubunun çalışma sonrası verileri öncesine göre YBOKÖ toplam ve alt ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlıydı. Taklit TMS grubunda ise her üç ölçek puanına göre anlamlılık saptanmadı.
- YBOKÖ toplam puanlarındaki %30 ve üzeri azalmaya göre dTMS grubunun tedaviye % 35.7 oranında yanıt verdiği ve Taklit TMS grubunun % 6.7 oranında yanıt verdiği saptanırken, KGI-Ö' ye göre, dTMS grubunun % 50, Taklit TMS grubunun % 6.7 oranında tedaviye yanıt verdiği saptandı.
- Araştırma sonunda, aktif tedavi alan grupta, BOKÖ toplam ve bulaş/kirlenme, sorumluluk, kabul edilemez düşünceler ile ilgili boyutsal alt ölçeklerde anlamlı

azalma olduğu saptandı. Gruplar belirtilen ölçek puanlarının değişim farklarına göre karşılaştırıldığında dTMS' nin taklit TMS' ye göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucu elde edildi. Taklit TMS grubunda BOKÖ toplam ve diğer alt ölçeklerine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Simetri/düzen boyutsal alt ölçeğinde her iki grup arasında ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

- HAM-D' ye göre Derin TMS grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu saptanırken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. HAM-A' ya göre, aktif tedavi alan grubun ölçek puanlarının kendi içinde anlamlı azalma olduğu gözlemlenirken, tedavi sonrası ölçek puanları ve değişim farkları her iki grup için karşılaştırıldığında, aktif tedavi alan grup lehine anlamlı farklılık saptandı.
- OTÖT skorları değerlendirildiğinde, çalışma sonrası toplam deneme, her blok için toplam deneme ve her kural değişim için ortalama hata kategorilerinde, dTMS grubunun kendi içinde anlamlı sonuçlar elde edildi. Tedavi sonrası OTÖT skorları karşılaştırıldığında, doğru deneme ve her blok için doğru deneme kategorilerinde dTMS grubunun taklit TMS' ye istatistiksel olarak üstünlüğü olduğu saptandı.
- Çalışmanın başında katılımcılara uygulanacak tedavi ile ilgili görüşlerinin alındığı 3 soruluk anket yapıldı. Anket' e verilen yanıtlara göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Araştırma sürecinde, katılımcılarda totalde % 17.2 oranında medikal tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerileyen ve ciddi olmayan yan etkiler gözlemlendi.



## KAYNAKLAR

1. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan;15(1):53–63.
2. Jaafari N, Rachid F, Rotge J-Y, Polosan M, El-Hage W, Belin D, et al. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2012 Mar;13(3):164–77.
3. Carmi L, Tandler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 Nov;176(11):931–8.
4. Öztürk MO. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, (14.Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. 364–378 p.
5. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KAB, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014 Sep;37(3):257–67.
6. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):410–24.
7. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb;47(4):296–304.
8. Tükel R. *Temel ve klinik psikiyatri*. OK. K, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. 379–405 p.
9. Hou J-M, Zhao M, Zhang W, Song L-H, Wu W-J, Wang J, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Sep;39(5):304–11.

10. Drubach DA. Obsessive-compulsive disorder. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):783–8.
11. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):181–91.
12. Bais M, Figeo M, Denys D. Neuromodulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014 Sep;37(3):393–413.
13. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Vol. 1, *Lancet (London, England)*. England; 1985. p. 1106–7.
14. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;120(12):2008–39.
15. Guadagnin V, Parazzini M, Fiocchi S, Liorni I, Ravazzani P. Deep Transcranial Magnetic Stimulation: Modeling of Different Coil Configurations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016 Jul;63(7):1543–50.
16. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2002 Aug;19(4):361–70.
17. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2005 Apr;116(4):775–9.
18. Pell GS, Harmelech T, Zibman S, Roth Y, Tendler A, Zangen A. Efficacy of Deep TMS with the H1 Coil for Anxious Depression. *J Clin Med*. 2022 Feb;11(4).
19. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial.

- Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2018 Oct;43(11):2231–8.
20. Cohen D, Cuffin BN. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I: Some basic principles. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1991 Jan;8(1):102–11.
  21. Lontis ER, Voigt M, Struijk JJ. Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2006 Oct;23(5):462–71.
  22. Samoudi AM, Tanghe E, Martens L, Joseph W. Deep Transcranial Magnetic Stimulation: Improved Coil Design and Assessment of the Induced Fields Using MIDA Model. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7061420.
  23. Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, et al. The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimul.* 2015;8(2):240–6.
  24. 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 Stimul.* 2018;11(1):158–65.
  25. Tükel R., Demet M. T V. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. *Anksiyete Bozuklukları (Eds R Tükel, T Alkın).* 2006;277–98.
  26. Steketee G. Treatment of obsessive compulsive disorder. Guilford Press New York. 1993;
  27. Işık U. ŞŞ. Obsesif Kompulsif Bozukluk (Bölüm 24). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hast.* 2007;507–19.
  28. Işık E, Taner E IU. *Güncel psikiyatri*, 2. Baskı. 2008;177.
  29. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5. 5th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC. 2013.
  30. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993.

p. 248 p.

31. Kogan CS, Stein DJ, Rebello TJ, Keeley JW, Chan KJ, Fineberg NA, et al. Accuracy of diagnostic judgments using ICD-11 vs. ICD-10 diagnostic guidelines for obsessive-compulsive and related disorders. *J Affect Disord*. 2020 Aug;273:328–40.
32. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JDJ, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Oct;41(10):949–58.
33. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1094–9.
34. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry*. 1994 Mar;55 Suppl:5–10.
35. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1986 Mar;143(3):317–22.
36. Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atli H. Gender-related differences among Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2004;45(5):362–6.
37. Last CG SC. Last CG, Strauss CC. Obsessive-compulsive disorder in childhood. *J Anxiety Disord*. 1989;3:295–302.
38. Hanna GL. Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Jan;34(1):19–27.
39. Eisen JL RS. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder. *Textbook of Anxiety Disorders*. American Psychiatric Publishing. Stein DJ HE, editor. Washington DC.; 2002. 173–189 p.

40. Tükel R, Polat A, Ozdemir O, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2002;43(3):204–9.
41. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Gender-divergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1991 Feb;158:260–3.
42. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry*. 1996 Jul;169(1):101–7.
43. Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 1999 Dec;14(8):434–41.
44. Tükel R, Ertekin E, Batmaz S, Alyanak F, Sözen A, Aslantaş B, et al. Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2005;21(3):112–7.
45. Rapoport JL. The waking nightmare: an overview of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990 Nov;51 Suppl:25–8.
46. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992 Dec;15(4):743–58.
47. Castle DJ, Deale A, Marks IM. Gender differences in obsessive compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 1995 Mar;29(1):114–7.
48. Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, Samuels J, Eaton WW. Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Nerv Ment Dis*. 1998 Jul;186(7):401–6.
49. Köroğlu E GC. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2007. 343 p.
50. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan;152(1):90–6.

51. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. *Psychopathology*. 1993;26(3–4):145–50.
52. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(3):466–70.
53. Ravizza L, Maina G, Bogetto F. Episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 1997;6(4):154–8.
54. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(5):240–4.
55. Hazari N, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan;61(Suppl 1):S9–29.
56. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):26–37.
57. Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Anticevic A, et al. Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry*. 2018 May;175(5):453–62.
58. Stern ER, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Taylor SF. Resting-state functional connectivity between fronto-parietal and default mode networks in obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*. 2012;7(5):e36356.
59. Stern ER, Welsh RC, Fitzgerald KD, Gehring WJ, Lister JJ, Himle JA, et al. Hyperactive error responses and altered connectivity in ventromedial and frontoinsula cortices in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar;69(6):583–91.

60. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357–81.
61. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000 Sep;23(3):563–86.
62. Karslıoğlu EH, YN. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klin Psikiyatr Derg.* 2007;10(3):3–13.
63. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron.* 2000 Nov;28(2):343–7.
64. 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 Jun;61(6):564–76.
65. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry.* 2021 Jan;178(1):17–29.
66. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 1:18–21.
67. Zohar J, Sasson Y, CM et al. Obsessive-compulsive disorder. *Anxiety Disorders.* Nutt DJ, editor. Massachusetts: Blackwell Science Ltd.; 2003. 83–93 p.
68. Bastani B, Arora RC, Meltzer HY. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry.* 1991 Jul;30(2):131–9.
69. Marazziti D, Pfanner C, Palego L, Gemignani A, Milanfranchi A, Ravagli S, et al. Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry.*

- 1997 Nov;30(6):245–9.
70. Pogarell O, Hamann C, Pöpperl G, Juckel G, Choukèr M, Zaudig M, et al. Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 Dec;54(12):1406–13.
  71. Bastani B, Nash JF, Meltzer HY. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Sep;47(9):833–9.
  72. Lesch KP, Hoh A, Schulte HM, Osterheider M, Müller T. Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT<sub>1A</sub> receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(3):415–20.
  73. Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. Sumatriptan, 5-HT<sub>1D</sub> receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2001 Apr;11(2):169–72.
  74. Stern L, Zohar J, Cohen R, Sasson Y. Treatment of severe, drug resistant obsessive compulsive disorder with the 5HT<sub>1D</sub> agonist sumatriptan. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 1998 Dec;8(4):325–8.
  75. Charney DS, Buxbaum JD, Sklar P NE. Charney DS, Buxbaum JD, Sklar P, Nestler EJ, Eds. *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, 2013. Oxford University Press; 2013.
  76. Ben-Pazi A, Szechtman H, Eilam D. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Neurosci*. 2001 Dec;115(6):1301–17.
  77. Szechtman H, Eckert MJ, Tse WS, Boersma JT, Bonura CA, McClelland JZ, et al. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. *BMC Neurosci*. 2001;2:4.
  78. Sullivan RM, Talangbayan H, Einat H, Szechtman H. Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience*.



- 1998 Apr;83(3):781–9.
79. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jan;49(1):29–36.
  80. Thorén P, Asberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Nov;37(11):1289–94.
  81. Benkelfat C, Mefford IN, Masters CF, Nordahl TE, King AC, Cohen RM, et al. Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1991 Jun;37(3):321–31.
  82. Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S, et al. Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. Vol. 42, *Psychiatry research*. Ireland; 1992. p. 185–8.
  83. Marazziti D, Hollander E, Lensi P, Ravagli S, Cassano GB. Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1992 Apr;42(1):41–51.
  84. Denys D, Zohar J, Westenberg HGM. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 1:11–7.
  85. McDougle CJ, Goodman WK, Delgado PL, Price LH. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. Vol. 146, *The American journal of psychiatry*. United States; 1989. p. 1350–1.
  86. Satel SL, McDougle CJ. Obsessions and compulsions associated with cocaine abuse. Vol. 148, *The American journal of psychiatry*. United States; 1991. p. 947.
  87. Pitchot W, Hansenne M, Moreno AG, Ansseau M. Growth hormone response to apomorphine in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 1996 Nov;21(5):343–5.

88. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Arancio C, Bertani A. Dopamine function in obsessive-compulsive disorder: growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry*. 1997 Nov;42(10):889–97.
89. Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2000 Apr;25(3):301–10.
90. Kim C-H, Koo M-S, Cheon K-A, Ryu Y-H, Lee J-D, Lee H-S. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Dec;30(12):1637–43.
91. Kim CH, Cheon KA, Koo M-S, Ryu YH, Lee JD, Chang JW, et al. Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [123I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3–4):156–62.
92. Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, et al. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 1999;7(3):125–43.
93. Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res*. 1994 Aug;655(1–2):251–4.
94. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*. 2006 Jan;3(1):69–81.
95. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul;63(7):769–76.
96. McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid

- Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res.* 2000 Sep;877(1):23–30.
97. Rosenberg DR, MacMillan SN, Moore GJ. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in paediatric obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Jun;4(2):179–90.
  98. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Jun;37(6):663–7.
  99. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000 Sep;39(9):1096–103.
  100. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Sep;43(9):1146–53.
  101. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2005 Sep;30(9):1735–40.
  102. Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry.* 2004 Jan;55(1):61–8.
  103. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry.* 1997 Jan;154(1):110–2.
  104. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased

- TNF-alpha and NK activity in obsessive-compulsive disorder.  
Psychoneuroendocrinology. 2004 Aug;29(7):945–52.
105. Demet MM. Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. Klin Psikofarmakol Bülteni. 2005;15:45–52.
  106. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry. 1989 Apr;46(4):335–41.
  107. 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. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1990 May;29(3):407–12.
  108. 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). Psychiatr Q. 2018 Sep;89(3):645–65.
  109. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry. 1983 Oct;40(10):1085–9.
  110. freud S. Some Thoughts on Development and Regression - Aetiology. Introductory Lectures on Psychoanalysis (Lecture 22) (1917), Standard Edition, Volume XVI. Hogarth Pr. London; 1986.
  111. Freud S. Inhibitions, Semptoms and Anxiety (1926), Standard Edition, Volume 20. Hogarlh Pr. London;
  112. freud S. Notes upon a Case of Obsessional Neurosis (1909), Standard Edition, Volume 10. Hogarlh Press. London, 1986. Hogarlh Pr. London; 1986.
  113. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. Behav Res Ther. 1978;16(4):233–48.
  114. Salkovskis PM, Harrison J. Abnormal and normal obsessions--a replication. Behav Res Ther. 1984;22(5):549–52.

115. Clark DA. Cognitive-Behavioral Therapy for OCD. The Guilfo. New York; 2004.
116. 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. *Front Psychol.* 2015;6:1798.
117. Abramovitch A, Cooperman A. The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *J Obsessive Compuls Relat Disord* [Internet]. 2015;5:24–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211364915000159>
118. Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience.* 2017 Mar;345:243–55.
119. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):11–29.
120. Cavanagh JF, Gründler TOJ, Frank MJ, Allen JJB. Altered cingulate sub-region activation accounts for task-related dissociation in ERN amplitude as a function of obsessive-compulsive symptoms. *Neuropsychologia.* 2010 Jun;48(7):2098–109.
121. Freyer T, Klöppel S, Tüscher O, Kordon A, Zurowski B, Kuelz A-K, et al. Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med.* 2011 Jan;41(1):207–16.
122. Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Front Neurosci.* 2013 Nov;7:201.
123. Remijnse PL, Nielen MMA, van Balkom AJLM, Cath DC, van Oppen P, Uylings HBM, et al. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Nov;63(11):1225–36.
124. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-

- compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*. 2008 Jul;321(5887):421–2.
125. Remijnse PL, Nielen MMA, van Balkom AJLM, Hendriks G-J, Hoogendijk WJ, Uylings HBM, et al. Differential frontal-striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2009 Sep;39(9):1503–18.
  126. Valerius G, Lumpp A, Kuelz A-K, Freyer T, Voderholzer U. Reversal learning as a neuropsychological indicator for the neuropathology of obsessive compulsive disorder? A behavioral study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(2):210–8.
  127. Wischnewski M, Joergensen ML, Compen B, Schutter DJLG. Frontal Beta Transcranial Alternating Current Stimulation Improves Reversal Learning. *Cereb Cortex*. 2020 May;30(5):3286–95.
  128. Szechtman H, Harvey BH, Woody EZ, Hoffman KL. The Psychopharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Preclinical Roadmap. *Pharmacol Rev*. 2020 Jan;72(1):80–151.
  129. Attiullah N, Eisen JL, Rasmussen SA. CLINICAL FEATURES OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2000;23(3):469–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0193953X05701751>
  130. Brakoulias V, Starcevic V, Belloch A, Brown C, Ferrao YA, Fontenelle LF, et al. Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive–compulsive disorder (OCD): An international collaboration. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2017;76:79–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X1630699X>
  131. Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 May;129(5):343–58.
  132. Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P, Jullagate S.

- Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2097–103.
133. Abramowitz JS. OCD and Comorbid Depression: Assessment, Conceptualization, and Cognitive Behavioral Treatment. *J Cogn Psychother*. 2022 Jul;36(3):191–206.
  134. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane database Syst Rev*. 2008 Jan;2008(1):CD001765.
  135. Fineberg NA, Brown A, Reghunandanan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Sep;15(8):1173–91.
  136. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;22(3):309–17.
  137. National Institute for Health and Clinical Excellence. *ObsessiveCompulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder*. NiCE Clinical Guidelines, No. 31. National C. London; 2006.
  138. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;10(2):57–65.
  139. Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1990 Sep;28(5):401–14.
  140. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1994 Oct;55 Suppl:68–9.
  141. Fritzler BK, Hecker JE, Losee MC. Self-directed treatment with minimal therapist contact: preliminary findings for obsessive-compulsive disorder.

- Behav Res Ther. 1997 Jul;35(7):627–31.
142. McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, Taylor S, Söchting I, Koch WJ, et al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2001 Apr;69(2):205–14.
  143. van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1998 Aug;186(8):492–9.
  144. Anderson RA, Rees CS. Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther*. 2007 Jan;45(1):123–37.
  145. Whittal ML, Woody SR, McLean PD, Rachman SJ, Robichaud M. Treatment of obsessions: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2010 Apr;48(4):295–303.
  146. Rosa-Alcázar AI, Sánchez-Meca J, Gómez-Conesa A, Marín-Martínez F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2008 Dec;28(8):1310–25.
  147. Goodman WK. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. In: Stein DJ HE, editor. *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington DC.: American Psychiatric Publishing; 2002. p. 207–19.
  148. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 6:20–9.
  149. 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. *J Psychiatr Res*. 2013 Aug;47(8):999–1006.
  150. Greenberg BD. Update on deep brain stimulation. *J ECT*. 2002 Dec;18(4):193–6.



151. Greenberg BD, Rezai AR. Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry. *CNS Spectr*. 2003 Jul;8(7):522–6.
152. Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg*. 2013 Dec;80(6):e245-53.
153. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Oct;21(5):488–92.
154. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995 Aug;56(8):368–73.
155. Tükel R. Dirençli obsesif kompulsif bozukluğun tedavisi. *Psikiyatry Guncel Yaklasimler*. 2014;(4):249–59.
156. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Aug;5(1):52.
157. Bulut H SG. Transkraniyal Manyetik Uyarımın Kısa Tarihçesi. *Türkiye Klin Psychiatry-Special Top*. 2017;10(2):65–71.
158. d'Arsonval M. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Comput rend Soc biol*. 1896;3:430–51.
159. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;125(6):1202–12.
160. Tendler A, Barnea Ygael N, Roth Y, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) - beyond depression. *Expert Rev Med Devices*. 2016 Oct;13(10):987–1000.
161. Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*. 2013 Jan;28(1):30–9.

162. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nat Rev Dis Prim.* 2000;406(6792):147–50.
163. Miranda PC. Physics of effects of transcranial brain stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:353–66.
164. Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci.* 2018 Feb;21(2):174–87.
165. Roth, Y., & Zangen A. Reaching deep brain structures: the H-coils. In *Transcranial magnetic stimulation.* Humana Press New York, NY. 2014;57–65.
166. Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178422.
167. Málly J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. *Expert Rev Neurother.* 2007 Feb;7(2):165–77.
168. Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* 2008 Jul;1(3):151–63.
169. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2006 Dec;117(12):2584–96.
170. McCathern AG, Mathai DS, Cho RY, Goodman WK, Storch EA. Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive compulsive disorder. *Expert Rev Neurother.* 2020 Oct;20(10):1029–36.
171. 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 Jun;70(6):619–29.
172. Cheng Y, Xu J, Nie B, Luo C, Yang T, Li H, et al. Abnormal resting-state activities and functional connectivities of the anterior and the posterior

- cortexes in medication-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*. 2013;8(6):e67478.
173. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995 Feb;118 ( Pt 1:279–306.
  174. van Veen V, Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*. 2002 Dec;77(4–5):477–82.
  175. Brem S, Hauser TU, Iannaccone R, Brandeis D, Drechsler R, Walitza S. Neuroimaging of cognitive brain function in paediatric obsessive compulsive disorder: a review of literature and preliminary meta-analysis. *J Neural Transm*. 2012 Nov;119(11):1425–48.
  176. Kaufmann C, Beucke JC, Preuß F, Endrass T, Schlagenhauf F, Heinz A, et al. Medial prefrontal brain activation to anticipated reward and loss in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage Clin*. 2013;2:212–20.
  177. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Aug;64(8):946–55.
  178. Sun T, Song Z, Tian Y, Tian W, Zhu C, Ji G, et al. Basolateral amygdala input to the medial prefrontal cortex controls obsessive-compulsive disorder-like checking behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb;116(9):3799–804.
  179. Modirrousta M, Shams E, Katz C, Mansouri B, Moussavi Z, Sareen J, et al. The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study. *Depress Anxiety*. 2015 Jun;32(6):445–50.
  180. Tzirini M, Roth Y, Harmelech T, Zibman S, Pell GS, Kimiskidis VK, et al. Detailed measurements and simulations of electric field distribution of two TMS coils cleared for obsessive compulsive disorder in the brain and in specific regions associated with OCD. *PLoS One*. 2022;17(8):e0263145.
  181. Ikawa H, Osawa R, Sato A, Mizuno H, Noda Y. A Case Series of Deep

- Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Obsessive-Compulsive Disorder in the Tokyo Metropolitan Area. *J Clin Med*. 2022 Oct;11(20).
182. Harmelech T, Roth Y, Tendler A. Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2023 Mar;46(1):133–66.
  183. Marcolin M.A. PF. Transcranial Brain stimulation for treatment in mental disorders. *Adv Biol Psychiatr Basel Karger*. 2007;23:204–25.
  184. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 1:S48-56.
  185. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3–7.
  186. Pompili M, Iliceto P, Luciano D, Innamorati M, Serafini G, Del Casale A, et al. Higher hopelessness and suicide risk predict lower self-deception among psychiatric patients and non-clinical individuals. *Riv Psichiatr*. 2011;46(1):24–30.
  187. Tendler A, Goerigk S, Zibman S, Ouaknine S, Harmelech T, Pell GS, et al. Deep TMS H1 Coil treatment for depression: Results from a large post marketing data analysis. *Psychiatry Res*. 2023 Jun;324:115179.
  188. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug;9(1):188.
  189. Levkovitz Y, Rabany L, Harel EV, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation add-on for treatment of negative symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: a feasibility study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Aug;14(7):991–6.
  190. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *world J Biol psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2011 Mar;12(2):119–26.

191. Enticott PG, Kennedy HA, Zangen A, Fitzgerald PB. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation associated with improved social functioning in a young woman with an autism spectrum disorder. *J ECT*. 2011 Mar;27(1):41–3.
192. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov;46(11):1006–11.
193. Karamustafalıoğlu O, Üçışık A, Ulusoy M EH. Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerlik ve güvenirlik çalışması. In: 29 Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı. Savaş Ofse. Bursa; 1993. p. 86.
194. Abramowitz JS, Deacon BJ, Olatunji BO, Wheaton MG, Berman NC, Losardo D, et al. Assessment of obsessive-compulsive symptom dimensions: development and evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess*. 2010 Mar;22(1):180–98.
195. Şafak Y, Öcal DS, Özdel K, Kuru E ÖS. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Boyutsal Yaklaşım: Boyutsal Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği Türkçe'nin Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyatr Derg*. 2018;29(2):122–30.
196. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
197. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N ÖH. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4:251–9.
198. HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
199. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E YP. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 1998;9(2):114–7. *Türk Psikiyatr Derg*. 1998;9(2):114–7.
200. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville,

MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976. Guy W, editor. Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.

201. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28–37.
202. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Jun;22(11):4563–7.
203. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan;222:250–9.
204. Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*. 2017 Mar;345:12–26.
205. Tezcan D, Tumkaya S, Bora E. Reversal learning in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and their unaffected relatives: Is orbitofrontal dysfunction an endophenotype of OCD? *Psychiatry Res*. 2017 Jun;252:231–3.
206. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001 Apr;6(2):82–101.
207. Husted DS, Shapira NA, Goodman WK. The neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder and disgust. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):389–99.
208. Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci*. 2008 Dec;12(12):447–54.
209. Chiappini E, Silvanto J, Hibbard PB, Avenanti A, Romei V. Strengthening functionally specific neural pathways with transcranial brain stimulation. Vol. 28, *Current biology : CB*. England; 2018. p. R735–6.

210. Roth Y, Tendler A, Arikian MK, Vidrine R, Kent D, Muir O, et al. Real-world efficacy of deep TMS for obsessive-compulsive disorder: Post-marketing data collected from twenty-two clinical sites. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021;137:667–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395620310657>
211. Tzirini M, Roth Y, Harmelech T, Zibman S, Pell GS, Kimiskidis V, et al. Electrical field measurements and simulations of the H7 and D-B80 coils: Non-equivalence of the TMS coils for obsessive compulsive disorder. *Brain Stimul* [Internet]. 2021;14(6):1525–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X21006288>
212. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013 Jan;6(1):1–13.
213. van Roessel PJ, Grassi G, Aboujaoude EN, Menchón JM, Van Ameringen M, Rodríguez CI. Treatment-resistant OCD: Pharmacotherapies in adults. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2023;120:152352. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X2200058X>
214. Stein DJ, Carey PD, Lochner C, Seedat S, Fineberg N, Andersen EW. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr*. 2008 Jun;13(6):492–8.
215. Stein DJ, Andersen EW, Overo KF. Response of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder to treatment with citalopram or placebo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007 Dec;29(4):303–7.
216. Kuckertz JM, Rhee DW, Schreck M, Van Kirk N, Dattolico D, Falkenstein MJ. Reevaluating the psychometric properties of symptom measures within longitudinal contexts: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess*. 2021 Aug;33(8):756–65.
217. López-Nicolás R, Rubio-Aparicio M, López-Ibáñez C, Sánchez-Meca J. A Reliability Generalization Meta-analysis of the Dimensional Obsessive-

- Compulsive Scale. *Psicothema*. 2021 Aug;33(3):481–9.
218. 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. *J Anxiety Disord*. 2010 Jun;24(5):535–9.
219. Mansur CG, Myczkowi ML, de Barros Cabral S, Sartorelli M do CB, Bellini BB, Dias AM, et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Nov;14(10):1389–97.
220. 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(4):437–43.
221. 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. *Transl Psychiatry*. 2014 Sep;4(9):e436.
222. Vanneste S, Ost J, Langguth B, De Ridder D. TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for medication resistant chronic depression: a case report. *Neurocase*. 2014;20(1):61–8.
223. Reddy S, Shreekantiah U, Goyal N, Roy C. Brain activation alterations with adjunctive deep transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *CNS Spectr*. 2022 May;1–6.
224. Tendler A, Roth Y, Harmelech T. Deep repetitive TMS with the H7 coil is sufficient to treat comorbid MDD and OCD. Vol. 14, *Brain stimulation*. United States; 2021. p. 658–61.
225. Shang Y, Wang X, Shang X, Zhang H, Liu Z, Yin T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic



- proteins in Wistar rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2016 Oct;134 Pt B:369–78.
226. Steuber ER, McGuire JF. A Systematic Review of Fear Learning, Extinction Learning, and Reversal Learning in Obsessive-Compulsive Disorder: Implications for Treatment. *J Clin Psychiatry.* 2022 Oct;83(6).
227. Mathes BM, Morabito DM, Schmidt NB. Epidemiological and Clinical Gender Differences in OCD. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Apr;21(5):36.
228. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013 Aug;17(3):170–8.
229. Pampaloni I, Marriott S, Pessina E, Fisher C, Govender A, Mohamed H, et al. The global assessment of OCD. *Compr Psychiatry.* 2022 Oct;118:152342.
230. 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Jun;92:70–5.
231. Maia A, Almeida S, Cotovio G, Rodrigues da Silva D, Viana FF, Grácio J, et al. Symptom provocation for treatment of obsessive-compulsive disorder using transcranial magnetic stimulation: A step-by-step guide for professional training. *Front psychiatry.* 2022;13:924370.
232. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2014 Nov;76(9):742–9.
233. Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul.* 2013 May;6(3):377–83.
234. Dudai Y. Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin*

Neurobiol. 2006 Apr;16(2):174–8.

## EKLER

EK-1

### Sosyodemografik Veri Formu

<b>Hasta no:</b>	c) Köy
<b>Tarih:</b>	<b>10. Çalışma Durumu</b> a) Çalışıyor ..... b) Çalışmıyor
<b>Tel:</b>	
<b>1. Ad ,Soyad:</b>	<b>11. Meslekte çalıştığımız süre nedir?</b> a) 1 yıldan az b) 1-5 yıl arası c) 5-10 yıl d) 11 yıl ve üzeri
<b>2. Yaş:</b>	
<b>3. Boy:</b>	
<b>4. Kg:</b>	<b>12. Kronik fiziksel bir hastalık</b> a) Evet..... b) Hayır
<b>5. Cinsiyet</b> a) Erkek b) Kadın	<b>13. Nörolojik bir hastalık</b> a) Evet..... b) Hayır
<b>6. Medeni Durum</b> a) evli b) bekar c) Boşanmış d) Dul	<b>14. Hastalığım başlangıç yaşı:.....</b>
<b>7. Eğitim Düzeyi</b> a) okur yazar değil b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Yüksek okul veya üniversite f) diğer..	<b>15. Hastalık süresi: ...../ay</b> Atak sayısı:.....
<b>8. Kimlerle yaşadığı :</b> a) Eş ve çocukları ile b) Yalnız c) Ebeveynleri ile d) Yakınları ile e) Sosyal kurum f) Evsiz	<b>16. Tedavisiz geçen süre: ...../ay</b>
<b>9. Yaşadığı bölge:</b> a) il b) ilçe	<b>17. En son kullandığı düzenli tedavinin süresi: ...../ay</b>
	<b>18. Şuanda kullanılan ilaçlar:</b>

## EK-1 DEVAM

### Sosyodemografik Veri Formu

---

**19. Ruhsal hastalık nedeni ile hastane**

yatışı:

- a)Yatışı yok
- b)Tek yatış
- c)İki yatış
- d)Üç yatış
- e)Dört ve üzeri yatış

**20.Daha önce EKT tedavisi:**

- a) yok
- b)var
  - En son ne zaman:.....
  - Sayısı:.....

**21. Daha önce TMS tedavisi:**

- a) yok
- b)var
  - En son ne zaman:.....
  - Sayısı:.....

**22. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü**

- a)Yok
- b)Var
  - Varsa yakınlığı:.....
  - Varsa tanısı:.....

**23. Sigara kullanımı**

- a)Yok
- b)Var
  - varsa paket/gün.....

**24. Alkol kullanımı:**

- a)Yok
- b)Var
  - süresi:.....
  - miktarı:.....

**25. Madde kullanımı öyküsü**

- a)Yok
- b)Var .....

**EK-2**

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

**YALE-BROWN OBSESYON KOMPÜLSİYON 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. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE	(0-4)	<input type="checkbox"/>
7. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
8. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
9. KOMPÜLSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	<input type="checkbox"/>
10. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPÜLSİYONLARINA 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>		.....

### Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

Bu anket sizin 4 farklı konudaki (sizin yaşadığınız veya yaşamadığınız) endişelerinizle ilgili sorular sormaktadır. Her bir tip için, o tipin ilgili düşüncelerinin (bazen obsesyon olarak adlandırılır) ve davranışlarının (bazen ritüel ya da kompulsiyon olarak adlandırılır) tanımı vardır. Tanımların ardından bu düşünce ve davranışlarla ilgili sizin yaşadıklarınız hakkında 5 soru gelmektedir. Lütfen her açıklamayı dikkatlice okuyun ve her kategorideki sorulara son bir ay içerisindeki yaşantılarınıza dayanarak cevap verin.

#### Kategori 1: Mikropplar ve kirlenme (bulaşma) hakkındaki endişeler

Örneğin...

- Belirli bir nesne ya da kişi ile temas ettiğiniz ( ya da yakın olduğunuz) zaman kirlendiğiniz şeklindeki düşünce veya hisleriniz.
- Belirli bir yerde (banyo gibi) bulduğunuzdaki kirlenme hissiniz.
- Mikroppların, hastalıkın ya da kirliliğin yayılma olasılığı hakkındaki düşünceleriniz.
- Kirlenme ile ilgili endişelerinizden dolayı el yıkama, el dezenfektanı kullanma, banyo yapma, kıyafetlerinizi değiştirme ya da nesnelere dokunma gibi davranışlarınız.
- Kirlenme nedeniyle belli bir durumu takip etmeniz (ör. banyoya, giyinirken).
- Kirlenme nedeniyle belli insanlardan, nesnelere ya da yerlerden kaçınmanız.

Bundan sonra gelecek sorular son bir ay içinde kirlilikle ilişkili düşünce ve davranışlarınız hakkındadır. Yapışıklarınızın yukarıda verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevaplarınızın yanındaki numaranı yuvarlak içine alın:

Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını kirlenme hakkında düşünerek ve kirlilikten dolayı yıkama veya temizleme davranışları ile meşgul olarak geçirdiniz?

- 0 Hiç
- 1 Her gün bir saatten az
- 2 Her gün 1 ile 3 saat arasında
- 3 Her gün 3 ile 8 saat arasında
- 4 Her gün için 8 saat ya da daha fazla

Kirlenme hakkındaki endişelerinizi önlemek için ya da yıkama, temizleme veya dış alma zamanı harcamak zorunda kalmamak için bu durumlardan ne ölçüde kaçınırsınız?

- 0 Hiç kaçınırsınız
- 1 Biraz kaçınırsınız
- 2 Orta düzeyde kaçınırsınız
- 3 Çok kaçınırsınız
- 4 Neredeyse her şeyden ağır düzeyde kaçınırsınız

Kirlenme hakkında düşüncelerinizi okuyup ama yıkama, temizleme veya dış alma (veya başka şekilde kirleri temizleme) davranışlarına yapmasaydınız, ne kadar sakinlik veya kaygılı-endişeli olurdunuz?

- 0 Hiç sakinlik/endişeli olmanız
- 1 Hafif sakinlik/endişeli olmanız
- 2 Orta düzeyde sakinlik/endişeli olmanız
- 3 Çok sakinlik/endişeli olmanız
- 4 İleri düzeyde sakinlik/endişeli olmanız

Kirlenme kaygıları ve ağır düzeyde temizleme, yıkama, dış alma ya da kaçınma davranışları nedeniyle günlük işlerinizi (iş, okul, din bakımı, sosyal yaşam) ne ölçüde bozulmuştur?

- 0 Hiç bozulmadı.
- 1 Biraz bozuldu fakat çoğunlukla işlevselliğinizi iyi.
- 2 Birçok şey bozuldu fakat hala idare edebiliyorsunuz.
- 4 Hayatınız birçok yönden bozuldu ve güçlüklerle idare ediliyorsunuz.

Hayatınız tamamen bozuldu ve hiç işlevsel değilsiniz.

Sizin için kirlenme ile ilgili düşüncelere aklınız ermemek ve yıkama, dış alma, temizleme ve diğer anorm davranışlarını yapmayı bırakmak ne kadar zordur?

- 0 Hiç zor değil
- 1 Biraz zor
- 2 Orta düzeyde zor
- 3 Çok zor
- 4 Ağır düzeyde zor

## EK-3 DEVAM

Kategori 2: Zarardan, Yaralanmadan veya Talihsizlikten Sorumlu Olma Konusundaki Endişeler
Örnekler...
> Zararlı ya da korkunç bir şeyin olmasına neden olabilecek bir hata yapmış olma şüphesi.
> Korkunç bir kaza, felaket, yaralanma veya başka bir talihsiz olayın meydana gelebileceği ve sizin bunu önlemek için yeterince dikkatli olmadığınız düşüncesi.
> Bir şeyleri belli bir düzende yaparak, belirli sayıları sayarak ya da uğursuz sayı ve kelimelerden kaçınarak tehlike veya talihsizliği engelleyebileceğiniz düşüncesi.
> Kaybedilmesi pek muhtemel olmayan önemli şeyleri kaybetme düşüncesi (ör; cüzdan, kimlik kartı, evraklar).
> Elektrik düğmeleri, kilit ve cüzdan gibi eşyaları gereğinden fazla kontrol etmek.
> Kötü bir şey olmadığı (veya olmayacağı) konusunda güvence almak için bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmek ya da tekrar tekrar sormak.
> Yanlış bir şey yapmadığınızdan emin olmak için geçmiş olayları zihinsel olarak gözden geçirmek.
> Zarar veya felaketlerin meydana gelmesini önleyebilmek için özel bir rutini takip etmeye ihtiyaç duymak.
> Zarara yol açma korkusu nedeniyle bazı uğursuz sayılardan kaçmaya ve ya belli sayıları saymaya ihtiyaç duymak.

Bundan sonraki sorular son bir ay içinde felaket ve zararla ilgili düşünceler ve davranışlarınız hakkındadır. Sizin yaşadıklarınızın yukarıda verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevabınızın yanındaki numarayı yuvarlak içine alın.

Her gün zamansızın yaklaşık ne kadarını zarar ya da felaketlerin meydana gelme olasılığı hakkında düşünerek ve böyle şeylerin meydana gelip gelmediği ile ilgili güvence için efor sarf ederek veya kontrol ederek geçtiniz?

- 0 Hiç
- 1 Her gün bir saatten az
- 2 Her gün 1 ile 3 saat arasında
- 3 Her gün 3 ile 8 saat arasında
- 4 Her gün 8 saat ya da daha fazla

Olası zarar veya felaketler hakkında endişelenmeniz ya da tehlikeyi kontrol etmeniz gerek kalmaması için bu durumlardan ne ölçüde kaçınırsınız?

- 0 Hiç kaçınmam
- 1 Biraz kaçınıyorum
- 2 Orta derecede kaçınıyorum
- 3 Çok kaçınıyorum
- 4 Neredeyse her şeyden aşırı derecede kaçınıyorum

Zarar veya felaketlerin olma olasılığı hakkında düşündüğünüz zaman veya eğer bu konular hakkında güvence alamıyor veya kontrol edemiyorsanız ne kadar sıkıntılı veya kaygılı-endişeli olursunuz?

- 0 Hiç sıkıntılı/ endişeli olmam
- 1 Biraz sıkıntılı/ endişeli olurum
- 2 Orta derecede sıkıntılı/ endişeli olurum
- 3 Çok sıkıntılı/ endişeli olurum
- 4 Aşırı sıkıntılı/ endişeli olurum

Zarar ve ya felaketleri düşünmekten, güvence almaktan veya aşırı kontrol etmekten dolayı günlük rutin işleriniz (iş, okul, öz bakım, sosyal yaşam) ne derecede bozulmuştur?

- 0 Hiç bozulmadı.
- 1 Biraz bozuldu fakat çoğunlukla işlevselliğim iyi.
- 2 Birçok şey bozuldu fakat hala idare edebiliyorum.
- 3 Hayatım birçok yönden bozuldu ve güçlüklerle idare ediyorum.
- 4 Hayatım tamamen bozuldu ve hiç işlevsel değilim.

Olası zarar ve felaketle ilgili düşüncelere aldığınız emek ve güvence arama davranışlarınızdan veya kontrol etmekten vazgeçmek sizin için ne kadar zordur?

- 0 Hiç zor değil
- 1 Biraz zor
- 2 Orta derecede zor
- 3 Çok zor
- 4 Aşırı derecede zor

## EK-3 DEVAM

<p><b>Kategori 3: Kabul Edilemez Düşünceler</b> Örnekler...</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Cinsellik, ahlaksızlık veya şiddetle ilgili isteğiniz dışında zihninize gelen rahatsız edici düşünceler.</li><li>➤ Gerçekte yapmak istemediğiniz çirkin, uygunsuz veya utanırdıcı şeylerle ilgili düşünceler.</li><li>➤ Kötü bir düşünceden dolayı özel bir rutini uygulamak veya bir eylemi tekrar etmek.</li><li>➤ İstenmeyen veya rahatsız edici bir düşünceden kurtulmak için zihinsel olarak belli işlemleri gerçekleştirmek veya dua etmek.</li><li>➤ İstenmeyen veya rahatsız edici düşünceleri tetikleyen belli kişilerden, yerlerden veya durumlardan kaçınmak.</li></ul>
--

Bundan sonraki sorular son bir ay içinde aklınıza istemeden gelen düşünceleri ve bu düşüncelerle başa çıkmak için yaptığınız davranışları değerlendirir. Sizin yaşadıklarınızın yukarıda verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevabınızın yanındaki numarayı yuvarlak içine alın.

Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını istenmeyen, rahatsız edici düşüncelerle ve bu düşüncelerle başa çıkmak için yaptığınız davranışsal veya zihinsel eylemlerle geçirirsiniz?

- 0 Hiç
- 1 Her gün bir saatten az
- 2 Her gün 1 ile 3 saat arasında
- 3 Her gün 3 ile 8 saat arasında
- 4 Her gün 8 saat ya da daha fazla

İstenmeyen ve rahatsız edici düşünceleri tetikleyen durumlar, yerler, nesnelere ve diğer hatırlatıcılardan (sayılar, kişi) ne ölçüde kaçınırsınız?

- 0 Hiç kaçınmam
- 1 Biraz kaçınırım
- 2 Orta derecede kaçınırım
- 3 Çok kaçınırım
- 4 Neredeyse her şeyden aşırı derecede kaçınırım

İradeniz dışında aklınıza istenmeyen ve rahatsız edici düşünceler geldiğinde ne kadar sıkıntı ya da kaygı-endişe yaşarsınız?

- 0 Hiç sıkıntı / endişe yaşamam
- 1 Biraz sıkıntı / endişe yaşarım
- 2 Orta derecede sıkıntı / endişe yaşarım
- 3 Çok sıkıntı / endişe yaşarım
- 4 Aşırı sıkıntı / endişe yaşarım

İstenmeyen rahatsız edici düşünceler ve bu düşüncelerle başa çıkma, kaçınma çabaları yüzünden günlük rutin işleriniz (iş, okul, öz bakım, sosyal yaşam) ne derecede bozulmuştur?

- 0 Hiç bozulmadı.
- 1 Biraz bozuldu fakat çoğunlukla işlevselliğim iyi.
- 2 Birçok şey bozuldu fakat hala idare edebiliyorum.
- 3 Hayatım birçok yönden bozuldu ve güçlüklerle idare ediyorum.
- 4 Hayatım tamamen bozuldu ve hiç işlevsel değilim.

İstenmeyen rahatsız edici düşüncelere aldırış etmemek veya bu düşüncelerle başa çıkmak için yaptığınız davranış ya da zihinsel eylemleri kullanmaktan vazgeçmek sizin için ne kadar zordur?

- 0 Hiç zor değil
- 1 Biraz zor
- 2 Orta derecede zor
- 3 Çok zor
- 4 Aşırı derecede zor



## EK-3 DEVAM

<p><b>Kategori 4: Simetri, eksiklik ve Bir Şeylerin "Tam Olması" Gereksinimiyle İlgili Endişeler</b></p> <p><b>Örnekler...</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Simetri, düzenlilik, eşitlik veya kontrol ihtiyacı.</li><li>➤ Bir şeylerin "tam" olmadığı hissi.</li><li>➤ "Tam" veya "eşit" olduğuna hissedene kadar belli bir eylemi tekrarlamak.</li><li>➤ Anlamsız şeyleri saymak (örn., tavan panelleri, bir cümledeki kelimeler).</li><li>➤ Gereksiz yere eşyaları "düzenlemek".</li><li>➤ "Tam doğru" hissettirene kadar bir şeyleri tekrar tekrar aynı şekilde söylemek.</li></ul>
---

Bundan sonraki sorular son bir ay içinde bir şeylerin tam olmadığı ile ilgili hissettiğiniz ve simetri, düzen ve eşitlik sağlamak üzere yaptığınız davranışlarınızı haklarında. Sizin yapıldıklarınız hakkında verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevabınızın yanındaki numaranı yuvarlak içine alın.

Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını simetri, düzen veya eşitlik ile ilgili temeneyen düşüncelerle ve simetri, düzen, eşitlik sağlamak amacıyla yaptığınız davranışlarla geçirdiniz?

- 0 Hiç
- 1 Her gün bir saatten az
- 2 Her gün 1 ile 3 saat arasında
- 3 Her gün 3 ile 8 saat arasında
- 4 Her gün 8 saat ya da daha fazla

Bun şeylerin simetrik veya tam doğru olmadığını hissettiren neyse, durum ve yerlerden ne derecede kaçınırsınız?

- 0 Hiç kaçınırsınız
- 1 Biraz kaçınırsınız
- 2 Orta derecede kaçınırsınız
- 3 Çok kaçınırsınız
- 4 Neredeyse her şeyden aynı derecede kaçınırsınız

Bun şeylerin "tam doğru" olmadığı ile ilgili hissettiğiniz olduğu zaman ne kadar sıkırlı ve kaygılı-endişeli olursunuz?

- 0 Hiç sıkırlı/endişeli olursunuz
- 1 Biraz sıkırlı/endişeli olursunuz
- 2 Orta derecede sıkırlı/endişeli olursunuz
- 3 Çok sıkırlı/endişeli olursunuz
- 4 Ağrı sıkırlı/endişeli olursunuz

Bir şeylerin "tam doğru" olmadığı hissi nedeniyle ve tam olarak doğru olmas için düşünürsünüz ve araya koyma çabaları nedeniyle günlük rutin işleriniz ( iş, okul, örneğin, sosyal yaşam) ne derecede bozulmuştur?

- 0 Hiç bozulmamıştır
- 1 Biraz bozulmuştur fakat çoğunlukla işlevselliğinizi iyidir.
- 2 Birçok şey bozulmuştur fakat hala işlev edebilirsiniz.
- 3 Hayatın birçok yönünden bozuldu ve çok sıkırlı ifade ediyorsunuz.
- 4 Hayatın tamamen bozuldu ve hiç işlevsel değilsiniz.

Simetri ve düzene olmadığında ilgili düşüncelerle ilgili düşünmek ve düzenlenmekten veya belli davranışları tekrarlamakten vazgeçmek sizin için ne kadar zordu?

- 0 Hiç zor değil
- 1 Biraz zor
- 2 Orta derecede zor
- 3 Çok zor
- 4 Ağrı derecede zor

## 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. HİPOKONDRİ	(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

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-6

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

### KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

#### HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

#### DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

#### YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

## EK-7

### GÖNÜLLÜ KATILIMCILARIN UYGULANACAK TEDAVİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLERİ

hiç(0) az(1) kısmi(2) yeterli düzeyde(3) çok(4)

(Aşağıdaki soruları yukarıdaki derecelendirmeye karşı gelecek şekilde işaretleyiniz!)

1.Uygulanacak olan bu tedaviden ne kadar fayda göreceğinizi düşünüyorsunuz?

(0) (1) (2) (3) (4)

2.Uygulanacak olan bu tedaviden ne kadar rahatsızlık duyacağınızı düşünüyorsunuz?

(0) (1) (2) (3) (4)

3.OKB tedavileri ile ilgili önceki deneyimlerinize dayanarak, bu tedavinin ne kadar etkili olacağını düşünüyorsunuz?

(0) (1) (2) (3) (4)



EK-8

## PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)

##### (Çalışma grubu için)

“Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Orbitofrontal Korteks ve Anterior Singulat Korteks’ e Derin Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının 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(Saplantı-Zorlantı Bozukluğu): Saplantı(obsesyon) ve/ya da zorlantıların görüldüğü, genellikle süregelen, kimi zaman dönemsel alevlenmelerle giden, kişinin günlük işlevlerini belirgin olarak etkileyen bir bozukluktur. Saplantılar, kişinin isteği dışında ısrarlı ve zorlayıcı(intrusive) bir şekilde aklına gelen, kaygı ortaya çıkartıcı ve yineleyici özellikteki düşünce, dürtü ya da imgelerdir. Zorlantılar, kişinin saplantılarına yanıt olarak ya da belirli kurallara göre gerçekleştirmek zorunda olduğunu hissettiği, yineleyici ve belirli bir amaca yönelik olan törensel davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Zorlantılar, önceleri saplantıların neden olduğu sıkıntıyı gidermek için yapılır. Daha sonra zorlantılar denetlenemez hale gelir ve zorlantının kendisi sıkıntıya neden olur. Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastalığında direnç klinik düzeyde önemli bir sorundur. Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastalarının yaklaşık% 40 ile % 60'ı, birinci basamak tedavilere yeterince yanıt vermez. Tedavide ilaçlar etkili olmalarına rağmen çok sayıda hasta tedaviye dirençli kalır. Bu durum işlevsellik ve yaşam kalitesini belirgin olarak etkiler. Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastalarının düşük olamayan bir oranında ilk basamak tedaviye direnç ya da yanıtızsızlık olması, yeni tedavi arayışlarını ve alternatif stratejiler oluşturma yönünde çabaları gündeme getirmiştir. Bu nedenle klasik tedavilere ek Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) gibi nöromodülasyon teknikleri Obsesif-Kompulsif Bozukluk tedavisi için umut verici bakış açıları sunmaktadır. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Transkranyal Manyetik Stimülasyon(TMS) tedavisi 1997 yılından beri kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Obsesif Kompulsif Bozuklukta Transkranyal Manyetik Stimülasyon(TMS) tedavisi etkili bulunmuştur.

Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS), bir bobin vasıtasıyla beyine 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.

**Derin TMS**, 2001 yılında Prof. Abraham Zangen tarafından geliştirilmiştir. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü ve Brainsway firması patentini almıştır. 2003 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) onaylıdır. Derin TMS, ilaçsız ve cerrahi olmayan bir müdahaledir, anestezi gerektirmez, uygulama sırasında hasta uyanık ve bilinçlidir. Kafatasına yerleştirilen bir mekanizma ile kafatasının altına manyetik atımlar gönderilerek beyindeki hedef bölge fiziksel olarak uyarılır. Böylece, elektriksel aktivite ile çalışan nöronlar, manyetik uyarım sayesinde aktifleşir.

Dairesel veya sekiz şekilli (Fo8) sarmallı geleneksel TMS kullanıldığında, bu tür sarmallar için doku derinliğinin bir fonksiyonu olarak elektrik alanı hızla azaldığından derin beyin bölgelerine ulaşamaz. Bu nedenle, daha derin nöronal bölgeleri uyarmak için çok daha yüksek uyarım genliklerine ihtiyaç duyulmuştur. Çift koni bobin, Halo bobin ve H-bobin gibi derin TMS için uygun bobin tasarımları bu sınırlamaları aşmak için geliştirilmiştir. Çift konili sarmal (Double Cone Coil) daha derin alanı etkiler ve transsinaptik aktivasyonla ön singulat korteksi hedeflemek için kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda medial prefrontal korteks (mPFC) ve anterior singulat korteks (ACC) üzerinden yapılan yüksek frekanslı derin TMS (HF-dTMS) uygulamasının OKB semptomlarını hafifletebileceği, yeni bir tedavi edici yöntem olarak kullanılabilirliğini, bu sonucun derin TMS (dTMS) uygulamasının ACC aktivitesi doğrudan değiştirebilme etkisinde kaynaklanıyor olabileceği gösterilmiştir.

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.

Derin TMS uygulaması planlanan hastalarda kalp pili (pacemaker), yapay 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 ya da başka nörolojik hastalık geçirme öyküsü, geçirilmiş beyin ameliyatı gibi durumlar varsa bunu mutlaka bildirilmesi gerekir.

### **Çalışmada her iki gruba uygulanacak tıbbi cihazlar nelerdir?**

*Double Cone Coil (Çift Koni Sarmal Bobin)*, yan yana yerleştirilmiş iki büyük daire şeklinde kafatasını saran bir fiziksel yapıya sahiptir, düz bir orta kısım ve açılı

kenarlar hastanın kafasına tam olarak oturur. Bobin geometrisi, merkezi bölgedeki açılı alandan önemli ölçüde daha yüksek indüklenmiş akım vererek daha iyi manyetik ileti sağlar. Bu sarmal yapı, alt gövde ve uzuvların kaslarını kontrol eden motor korteks alanlarını ve OKB hastalarında semptomların nedeni olabilecek beyin daha derin bölgelerini uyarmada kullanışlıdır.

*Angulated figure-of-eight coil 100 mm AFEC-02-100-P — Placebo (Açılı sekiz şeklinde taklit ya da sahte bobin), sekiz şeklinde geometrisi ve yan yana iki dairenin birleşimi ile oluşan, kafatasında uygun bölgeye yerleşime müsait fiziksel yapıya sahip olan, normal TMS bobinine benzeyen ancak manyetik alanı zayıflatan bir manyetik kalkanla donatılmış, amaca yönelik üretilmiş sahte TMS bobinidir. Bu sahte TMS bobini tam olarak aktif bir TMS bobini gibi konumlandırılabilir ve bu da işitsel, görsel ve (dokunsal +/-) etkilerin çok iyi bir şekilde taklit edilmesini sağlar.*

Bu uygulama totalde hafta sonları hariç 3 hafta sürecektir. Planladığımız bu çalışmada bir ekleme tedavisinin etkinliğini görmeyi amaçladığımız için her iki hasta grubu çalışmaya katılım aşaması ve sonrasında almakta oldukları medikal ve diğer tedavilerine devam edecektir. Çalışma sonrasında sham(plesebo) hasta grubuna derin TMS tedavisi uygulanmayacaktır. Çalışmanın başlangıcında(1. gün), bitiminde(TMS uygulaması hafta sonları hariç 3 hafta sürecektir.) ve TMS uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 1. ve 3. Aylarda yapılan klinik kontrollerde aşağıda ayrıntılı belirtilen işlemler uygulanacaktır. Totalde çalışmanın başlangıcı bitimindeki kontrollerde dahil olmak üzere gönüllü katılımcı 4 kez çağırılacaktır(ilk gün, çalışma bitiminde( 3. Hafta), çalışma sonlandıktan sonraki 1. Ay ve 3. Ay)

### **Bu çalışmaya katılmamalı 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 sahiptir.

### **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?( Araştırma kapsamında yapılacak işlemler, randomizasyon, körleme, ölçekler, testler vs... ) :**

Çalışma sadece Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran tedaviye dirençli Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı olan 30 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 3 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere günde 2 defa derin TMS tedavisi alacaktır.

Hastalar çalışmanın başında **Research Randomizer** (Research Randomizer, Social Psychology Network tarafından araştırmacılar, öğrenciler ve rasgele sayı kümeleri oluşturmakla ilgilenen diğer kişiler için sunulan ücretsiz bir hizmettir.

<https://www.randomizer.org/>), (Araştırma Randomizörü, Rastgele örnekleme ve



rastgele atamayı kolaylaştırmayı amaçlayan program) ile randomize ve **çift kör**(yardımcı araştırmacı ve gönüllü hasta grubu hangi grupta tedavi aldığını bilmeyecek şekilde) olarak 15 er kişilik paralel gruplara dağıtılacak, bir gruba orbitofrontal korteks(OFC) ve anterior singulat korteks(ACC) alanına yüksek frekanslı(20 Hz) günde 2 defa 30 seans derin TMS, diğer gruba günde 2 defa 30 seans sham (plasebo) derin TMS uygulanacaktır. Neuro-MS/D; Manyetik stimülatör cihazı ile uyumlu olan Double Cone Coil denilen çift koni sarmal bobin ile derin TMS, Angulated figure-of-eight coil 100 mm AFEC-02-100-P — Placebo denilen bobin ile ise sham (plasebo, taklit) TMS gönüllü hasta gruplarına uygulanacaktır. Çalışmanın başlangıcında ve bitiminde her iki hasta grubuna Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği ve Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi uygulanacak, çalışmanın başlangıcında hastaların tedavi hakkındaki düşüncelerinin değerlendirildiği 3 soruluk bir anket uygulanacaktır.

Ayrıca yapılan çalışmalar, her TMS seansı öncesi hastalara uygulanan takıntı(obsesyon) semptomlarına yönelik provokasyonun tedavinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir, bu sebeple çalışmaya katılan her bir gönüllüye TMS uygulaması seansı öncesinde kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu basamakları uygulanacaktır.

#### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

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

#### **Bu çalışmaya katılmamanın 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)**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız 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 : Ufuk Özer

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.  
TELEFON : 0 536 508 7605

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

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde ,Prof. Dr. SELİM 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 hekim 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 etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağı bilincindeyim).
- 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.
- Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı:**

**Bilgilendiren Araştırmacı:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

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 araştışıcılara 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.