

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
HIZLANDIRILMIŞ TRANSKRANYAL MANYETİK
STİMÜLASYON UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM KAVAS AKYOL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SELİM TÜMKAYA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.11.2023 tarih ve 2023TIPF023 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2024

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
HIZLANDIRILMIŞ TRANSKRANYAL MANYETİK
STİMÜLASYON UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM KAVAS AKYOL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SELİM TÜMKAYA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.11.2023 tarih ve 2023TIPF023 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Selim TMKAAYA danışmanlığında Dr. Gizem KAVAS AKYOL tarafından yapılan “**Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Hızlandırılmış Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Etkinliği**” başlıklı tez çalışması 27/11/2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN: Prof. Dr. Selim TMKAAYA

ÜYE: Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL

ÜYE: Doç. Dr. Bengü YÜCENS

**Yukarıdaki imzaların adı geçen oğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.**

Prof. Dr.....

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmeme katkıda bulunan, bana yol gösterip destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selim TÜMKAYA'ya;

Tüm asistanlık sürecinde desteğini yürekten hissettiğim, her konuda kapısını çalabileceğimi tüm samimiyetiyle hissettiren, eğitim sürecimde yollarımızın kesişmesi nedeniyle her zaman çok şanslı hissedeceğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Bengü YÜCENS'e;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan Kalkan OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA'ya, Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Doç. Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU'ya, Doç. Dr. Osman Zülkif TOPAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Şahabettin ÇETİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Nilgün OKTAR ERDOĞAN'a;

Asistanlık süresince çok şey paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, tüm Psikiyatri Hastanesi hemşirelerimize, tüm psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve personellerimize;

Tamamen gönüllülük ilkesi içinde çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülere ve değerli hastalarımıza;

Bugün olduğum noktaya gelmem konusunda çok büyük özverileri ve emekleri olan, desteklerini her zaman çok yakından hissettiğim canım annem Akile KAVAS'a ve canım babam Kemal KAVAS'a;

Hayatımın her döneminde en yakın arkadaşım, sırdaşım olan canım ablam Gamze KAVAS'a;

Hayatıma çok büyük anlamlar katan, kaotik streslerimi benim için anlaşılır hala getirerek tüm bu zorlu sürecimi kolaylaştıran çok kıymetli, değerli eşim Tunahan AKYOL'a;

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY.....	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB).....	4
Tanım.....	4
Sınıflandırma	4
Epidemiyoloji.....	5
Fenomoloji ve Klinik Seyir	6
Psikojen Etkenler	7
Nörobiyolojik Etkenler	8
Tedavi	15
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON.....	16
Tarihçe	16
Etki Mekanizması.....	17
TMS Uygulama	17
Klinik Kullanım Süreci	18
TMS Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
ÖRNEKLEM.....	23
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI.....	25

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	27
Sosyodemografik Veri Formu.....	27
Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ)	27
Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ).....	27
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	28
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	28
UYGULANAN TMS PROTOKOLLERİ	29
Kişiselleştirilmiş Semptom Provokasyonu	29
İSTATİKSEL ANALİZLER.....	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	39
KAYNAKÇA	47
EKLER.....	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HİAA	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HTT	Serotonin Taşıyıcısı
5-HT	Serotonin
5-HTTLPR	Serotonin Taşıyıcı Bağlantılı Promotör Bölgesi
ASK	Anterior Singulat Korteks
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDT	Bilişsel Davranışçı Psikoterapi
BOKÖ	Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
COMT	Katekol-O-metil transferaz
cTBS	Sürekli Teta Patlama Uyarımı
DAT	Dopamin Taşıyıcı
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMPFK	Dorsomedial Prefrontal Korteks
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
dTMS	Derin Transkranyal Manyetik Stimülasyon
EKT	Elektrokonvulsif Tedavi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
GPe	Globus Pallidus Eksterna
GPI	Globus Pallidus Interna
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
HAM-A	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

(International Classification of Diseases)

IL-6	İnterlökin-6
İME	İstirahat Motor Eşığı
iTBS	Aralıklı Teta Patlama Uyarımı
KGIÖ	Klinik Global İzlenim Ölçeğı
KSTK	Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal
MAO-A	Monoamin Oksidaz-A
M-CPP	Metaklorofenilperazin
MDB	Major Depresif Bozukluk
MK-212	2-Kloro-6-(piperazin-1-il) pirazin
MS	Multiple Skleroz
mPFK	Medial Prefrontal Korteks
MPEP	2-metil-6-(fenil etinil) piridin
MUP	Motor Uyarılmış Potansiyeller
NK	Doğal Öldürücü
OFK	Orbitofrontal Korteks
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANDAS	Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık
SAİNT	Stanford Hızlandırılmış Akıllı Nöromodülasyon Terapisi
SCID	Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SGİ	Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SLC6A4	5-HTTLPR geni
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMA	Suplemer Motor Alan
SNr	Substansia Nigra
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografisi
STN	Subtalamik Nükleus
TBS	Teta Patlayıcı Uyarım
tDCS	Transkranyal Doğru Akım Stimülasyonu
TMS	Transkranyal Manyetik Stimülasyon
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör - α
YBOKÖ	Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğı

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 2. Grupların özgeçmiş-soygeçmiş öyküsüne ilişkin verilerin karşılaştırılması	32
Tablo 3. Hastaların kullandığı ilaçlar ve dozlar.....	33
Tablo 4. Tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta sonra bakılan YBOKÖ puanlarının farkı ile klinik değişkenler arasındaki korelasyonlar	34
Tablo 5. Y-BOKÖ puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması	Error! Bookmark not defined.
Tablo 6. BOKÖ puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması	37
Tablo 7. HAM-D ve HAM-A puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER DİZİSİNİ

Şekil 1. Kortiko-striato-talamo-kortikal devre (Karas ve ark., (2019)'dan uyarlanmıştır).....	10
Şekil 2. Consort diyagramı.	25
Şekil 3. Aktif ve taklit TMS gruplarında Y-BOKÖ skorlarındaki değişimler	36
Şekil 4. Aktif ve taklit TMS gruplarında BOKÖ skorlarındaki değişimler	38

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Hızlandırılmış Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Etkinliği

Dr. Gizem KAVAS AKYOL

OKB hastalarının %20-30'u birinci basamak tedavi yöntemlerine yanıt vermemektedir. TMS uygulaması tedaviye yanıtızsız OKB hastaları için bir tedavi seçeneği olmakla birlikte halen netleşmiş bir protokol bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada OKB hastalarının, mPFK ve ASK bölgelerine, %90 motor dinlenme eşiğinde iTBS (aralıklı teta patlama uyarımı -50 Hz) protokolüyle derin uyarım yaparak bu protokolün OKB tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeyi planlıyoruz. Randomize ve çift-kör yürütülen bu çalışma kapsamında, hastalara günde 5 seans olmak üzere 10 gün boyunca toplam 50 seanslık yoğun bir tedavi protokolü uygulanmıştır. Bu şekilde yoğunlaştırılmış tedaviyle OKB semptomlarında daha erken bir iyileşmenin sağlanıp sağlanamayacağını araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Hastanesi'nde, DSM-V kriterlerine göre OKB tanısı almış, en az 8 haftadır etkin dozda SĞİ kullanan, ancak yanıt alamayan 30 OKB hastasıyla tamamlanmıştır. Hastalar randomizasyon sistemiyle gruplara ayrılmış, hastaların 16'si aktif tedavi 14'ü ise plasebo tedavi almıştır. Tüm katılımcılar tedaviyi tamamlamış, tedavi süresince baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve halsizlik dışında yan etki bildirilmemiştir. Hastalar, tedavi öncesinde, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 2. Haftada YBOKÖ, BOKÖ, HAM-D, HAM-A ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Tedavi bitiminde YBOKÖ değerlendirme ölçeğindeki azalmaya göre her iki grubun %50'sinde de tedaviye yanıt görülmüştür. Tedavi bitiminden 2 hafta sonraki değerlendirmede yanıt oranı aktif TBS grubunda %62,5 (16'da 10) ve plasebo tedavi grubunda %42,8 (14'te 6), remisyon oranı

ise aktif TBS grubunda %31,25 (16'da 5) ve plasebo tedavi grubunda %7,14 (14'te 1) idi. Bu çalışmanın bulguları, çift konili coil ile mPFK ve ASK bölgelerine hızlandırılmış olarak 2 hafta süreyle (günde 5 seans toplam 50 seans) iTBS uygulamasının tedaviye yanıtızsız OKB hastaların için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir. Ancak yoğun uygulanan seanslar iTBS'nin tedavi edici etkisinin oluşma süresini kısaltmamış, iTBS'nin plaseboya üstünlüğü tedavi bitiminde (çalışmanın 2.haftasında) değil, kontrollerde (çalışmanın 4.haftasında) oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: iTBS (aralıklı patlayıcı teta uyarım) , hızlandırılmış, dTMS (derin Transkranyal Manyetik Uyarım) , mPFK (medial prefrontal korteks), ASK (anterior singulat korteks)

SUMMARY

Effectiveness of Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation Application in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Dr. Gizem KAVAS AKYOL

20-30% of patients with OCD (Obsessive-Compulsive Disorder) do not respond to first-line treatment methods. While TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) application is a treatment option for OCD patients who do not respond to treatment, there is still no clarified protocol. In this study, we plan to evaluate the effectiveness of the iTBS (intermittent theta burst stimulation - 50 Hz) protocol by applying deep stimulation to the mPFC (medial prefrontal cortex) and ACC (anterior cingulate cortex) regions of OCD patients at 90% motor resting threshold. In this randomized, double-blind study, a total of 50 sessions of intensive treatment protocol were administered to patients over 10 days, with 5 sessions per day. The aim was to investigate whether this intensified treatment could lead to an earlier improvement in OCD symptoms. This study was completed with 30 OCD patients diagnosed according to DSM-V criteria, who had been using an effective dose of SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) for at least 8 weeks but had not responded. Patients were divided into groups using a randomization system, with 16 receiving active treatment and 14 receiving placebo treatment. All participants completed the treatment, and no side effects were reported other than headache, dizziness, nausea, and sedation during the treatment period. Patients were evaluated using the YBOKÖ, BOKÖ, HAM-D, and HAM-A scales before treatment, at the end of treatment, and two weeks after treatment. At the end of treatment, a response to therapy was observed in 50% of both groups based on the reduction in the YBOKÖ evaluation scale. In the assessment conducted two weeks after the end of

treatment, the response rate was 62.5% (10 out of 16) in the active iTBS group and 42.8% (6 out of 14) in the placebo treatment group, while the remission rate was 31.25% (5 out of 16) in the active iTBS group and 7.14% (1 out of 14) in the placebo treatment group. The findings of this study suggest that accelerated iTBS applied for two weeks (5 sessions per day for a total of 50 sessions) to the mPFK and ACC regions using a double-cone coil may be an effective and safe treatment method for OCD patients who do not respond to treatment. However, intensive sessions did not shorten the duration of the therapeutic effect of iTBS, and the superiority of iTBS over placebo at the end of treatment (study 2. not during the week), but at the controls (4 of the study. during the week) was formed.

Keywords: iTBS (intermittent theta burst stimulation), accelerated, dTMS (deep Transcranial Magnetic Stimulation), mPFK (medial prefrontal cortex), ACC (anterior cingulate cortex)

GİRİŞ VE AMAÇ

OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk), bireylerin istemsiz olarak sürekli tekrar eden düşünceler (obsesyonlar) ve bu düşünceleri hafifletmek için yapılan ritüeller veya davranışlar (kompulsiyonlar) ile seyreden ruhsal rahatsızlıktır. Obsesyonlar genellikle kişinin kontrolü dışında ortaya çıkar ve anksiyete yaratırken, kompulsiyonlar bu anksiyeteyi azaltma amacı taşır (1) (2).

Yaygınlık oranı yapılan tarama çalışmalarında yaklaşık %2,5 olarak gösterilmiştir. OKB, fenotipik ve genetik olarak heterojen bir yapıya sahip olup, etiyojisi çok yönlü faktörlerle belirlenir. OKB, genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişebilen karmaşık bir durumdur (3). OKB patogenizindeki nörobiyolojik anormallikler henüz netlik kazanmamış olsa da KSTK (kortiko-striato-talamo-kortikal) beyin döngülerinin disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4). Araştırmalar, bu devrelerdeki aşırı aktivasyonun OKB belirtilerine yol açabileceğini göstermektedir (3). Özellikle ASK (Anterior Singulat Korteks)'nin, OKB'de bozulan süreçlerde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (5). Bu bulgular, OKB'nin nörobiyolojik temellerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi yöntemlerini geliştirmemize yardımcı olabilir.

OKB tedavisinde, ilk basamak olarak genellikle Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SGİ) kullanılmaktadır. Ancak, her hastanın tedavi yanıtının farklı olmasıyla birlikte çoğunlukla SGİ tedavisine yanıt oranı %40-60 arasındadır (6). Yani ilk basamak tedavilere rağmen, hastaların yaklaşık %20-30'u yeterli yanıt alamayabilir (7). İleri düzey tedavi yöntemleri, özellikle dirençli veya tedaviye yanıt vermeyen durumlarda önemli alternatifler sunar. Elektrokonvulsif tedavi, özellikle eşlik eden ağır depresyon semptomları veya yüksek intihar riski olan OKB hastalarında etkili olabilirken, TMS (Transkraniyel Manyetik Stimülasyon) daha az invaziv bir seçenek olarak dikkat çeker. Bu tedaviler, özellikle ilaç tedavisine dirençli veya yanıt vermeyen hastalar için alternatif seçenekler sunarak OKB'nin yönetiminde önemli bir rol oynayabilir (8).

TMS, özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde umut vaat eden sonuçlar göstermiştir. TMS, manyetik alanlar kullanarak beyindeki

nöronların aktivitesini uyarmakta ve bu sayede çeşitli beyin hastalıklarının tedavisine yardımcı olmaktadır. Özellikle dirençli depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış olan rTMS, noninvaziv ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (9). TMS'nin OKB tedavisindeki etki mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır ancak genel olarak manyetik akımla beyin dokusunda elektriksel aktivasyon oluşturup belirli sinir hücrelerinin aktivitesini regüle etmesiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca nöroplastisite, nöroenezis gibi süreçleri etkileyerek beyindeki değişikliklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. TMS'nin etki mekanizması üzerine başka çeşitli hipotezler de bulunmaktadır; bunlar arasında membran potansiyelindeki değişiklikler, nöromodülasyon, kortikal eksitabilite ve nörotrofik faktörlerin salınımindaki değişiklikler sayılabilir (10).

OKB tedavisinde tekrarlayıcı TMS kullanımı, çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmalarda, genellikle DLPFK (Dorsolateral Prefrontal Korteks), SMA (Suplementer Motor Alan) ve OFK (Orbitofrontal Korteks) gibi belirli beyin bölgelerine odaklanmıştır. Ancak, son yıllarda mPFK (medial prefrontal korteks) ve ASK bölgelerine uygulanan TMS ile ilgili yeni araştırmalar yapılmaktadır. TMS'nin bu bölgelere etki edebilmesi H koil, halo koil, çift konili koillerin klinik kullanıma girmesiyle mümkün olmuştur. Bu bobinler, özellikle derin beyin yapılarını hedef alarak, transsinaptik aktivasyon yoluyla ASK'yi etkileme kapasitesine sahiptir. ASK, karar verme ve duyu işleme işlevleriyle sosyal alanlar için önemli bir beyin bölgesidir (11). Literatürde, yüksek frekansla (20-Hz) bu bölgelere uygulanan dTMS (derin TMS)'nin OKB semptomlarını azaltmada potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12) (13).

Klinik araştırmalar Hızlandırılmış TMS uygulamalarının etkinliğini, kısa tedavi süresi avantajlarını, güvenilirliğini desteklemektedir. Her 200 ms'de tekrarlanan trenlerdeki üç 50 Hz'lik darbe patlamasından oluşan TBS (teta patlayıcı uyarım) deseni, teta ritimlerini taklit edecek şekilde tasarlanan uyarım protokolüdür. TBS sürekli veya aralıklı bir şekilde iletilebilir. Sürekli TBS'nin uygulanması kortikal uyarılabilirliği azaltırken, aralıklı TBS kortikal

uyarılabilirliği kolaylaştırır. TBS protokolleri, geleneksel yüksek veya düşük frekanslı rTMS paradigmalarından daha uzun süreli etkiler yaratabileceği düşünülmektedir (14) (15). TBS ve hızlandırılmış protokollerin OKB hastaları üzerindeki etkisini araştıran az sayıda araştırma vardır. TBS kullanımının, geleneksel bir rTMS protokolüne kıyasla daha kısa bir sürede daha fazla miktarda uyarı vermesi ve hızlandırılmış tedavi imkanını kolaylaştırması gibi avantajlarından bahsedilmektedir (16). Bu durum klinikte TMS kullanımını kolaylaştırabilir ve TMS tedavisine hasta uyumunu artırabilir (17).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde hızlandırılmış protokolle uygulanan derin TMS'nin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada OKB hastalarının, mPFK ve ASK bölgelerine, %90 motor dinlenme eşiğinde iTBS (aralıklı teta patlama uyarımı -50 Hz) protokolüyle derin uyarım yaparak bu protokolün OKB tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeyi planlıyoruz. Randomize, çift-kör yürütülen bu çalışmada, aktif tedavi alacak gruba %90 motor dinlenme eşiğinde, iTBS- 50 Hz protokolüyle 8,0 saniye aralıklı, 5,0 Hz 3 fazlı 10'ar patlamadan oluşan 40 dizi atım uygulanacak, her seansta toplam 1200 atım (6000 atım/gün), tedavi sonunda 60.000 atım olacak şekilde, daha derin dokulara nüfuz edebilen ve daha geniş bir kortikal alanı uyaraabilen çift konili koil ile , plasebo tedavi alacak gruba aktif tedavi alan grupla aynı sürede tamamlanacak şekilde aynı atım frekansıyla oluşturulan protokol, AFEC-02-100-P modeli angulated figure-of-eight koil ile plasebo TMS uygulanmıştır. Bu çalışmada derin koil ile uygulanan iTBS protokolünün OKB tedavisindeki etkinliğini ve yoğunlaştırılmış tedaviyle OKB semptomlarında daha erken bir iyileşmenin sağlanıp sağlanamayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın Hipotezleri;

Derin koil ile mPFK ve ASK bölgelerine günde 5 seans, toplam 50 seans hızlandırılmış olarak uygulanan iTBS'nin OKB'de tedavi edici etkisinin olabileceği ve yoğun uygulanan seanslarla OKB semptomlarında daha erken iyileşme sağlanabileceği dolayısıyla OKB semptomlarındaki azalmanın tedavi bitiminde yani 2 hafta gibi bir sürede ortaya çıkabileceğiydi.

GENEL BİLGİLER

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB)

Tanım

OKB, bireylerin tekrarlayan obsesyonlar (istemsiz düşünceler, dürtüler veya görüntüler) ve kompulsiyonlar (tekrarlayan davranışlar veya zihinsel eylemler) deneyimlediği yaygın bir ruhsal rahatsızlıktır. Bu durum, kişinin günlük yaşamını ve işlevselliğini ciddi şekilde etkileyebilir. Obsesyonlar, bireyin kontrolü dışında ortaya çıkan ve genellikle mantıksız olarak değerlendirilen, istenmeyen düşünce ve dürtülerdir. Bu durum, kişide kaygı ve huzursuzluk yaratır ve günlük yaşamı olumsuz etkileyebilir (18). Kompulsiyonlar, obsesyonların yarattığı kaygıyı hafifletmek amacıyla gerçekleştirilen, genellikle mantıksız hareket veya düşüncelerdir. Bu kompulsiyonlar, genellikle gerçekçi olmayan veya abartılı bir yanıt olarak görülür ve kişinin günlük yaşamını önemli ölçüde etkileyebilir (1) (2).

Sınıflandırma

OKB, zaman içinde psikiyatrik sınıflandırmalarda çeşitli değişikliklere uğramıştır. 1980'de DSM (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)-III ile tanısal sınıflandırmaya dahil edilen OKB, 2000 yılında DSM-IV'te anksiyete bozuklukları arasında yer almıştır. 2013'te yayınlanan DSM-V ile OKB, anksiyete bozukluklarından ayrılarak 'takıntı-zorlantı bozukluğu ve ilişkili bozukluklar' başlığı altında bağımsız bir kategori haline gelmiştir. Bu değişiklikler, OKB'nin anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Tanı kriterleri dışında, DSM-V'te hastaların içgörü düzeylerini ve belirtilerin tiklerle ilişkisini değerlendirmek için dört belirleyici unsur (yeterli veya iyi içgörü, kötü içgörü, içgörüsü olmayan veya sanrısız inanışlar ve tikle ilişkili olan) tanımlanmıştır (19).

OKB, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1992'de yayınladığı ICD-10 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) sınıflamasında "F42" kodu altında tanımlanmış ve beş farklı alt kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler; ağırlıklı olarak obsesif düşünceler (F42.0), ağırlıklı olarak kompulsif eylemler (F42.1), hem obsesif düşünceler hem de kompulsif eylemler (F42.2), diğer obsesif-

kompulsif bozukluklar (F42.8) ve tanımlanmamış obsesif-kompulsif bozukluk (F42.9) şeklindedir (20).

ICD-11'in 2019 yılında yapılan revizyonu, ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasında önemli yenilikler sunmuştur. Bu revizyon, OKB ve ilişkili bozukluklar için daha detaylı tanısal kriterler getirerek, saç-deri yolma bozukluğu, beden algı bozukluğu, biriktirme bozukluğu gibi durumları daha açık bir şekilde tanımlamıştır. ICD-10'da daha genel bir kategori altında değerlendirilen bu bozukluklar, ICD-11 ile daha spesifik hale gelmiştir. Bu değişikliklerin amacı, klinik uygulamalarda daha doğru tanı koymak ve bu sayede daha etkili tedavi yöntemleri geliştirmektir (21).

Epidemiyoloji

OKB 1980'lere kadar nadir bir ruhsal bozukluk olarak görülse de duyarlı değerlendirme ölçülerinin gelişmesiyle birlikte psikiyatrik bozukluklar içinde 4. sırada yer almaya başlamıştır. Araştırmalar, yaşam boyu prevalans oranının %2-3 civarında olduğunu göstermektedir. Erkeklerde %0,5-2,5, kadınlarda ise %0,9-3,4 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirlenmiştir. Bu veriler, cinsiyetler arası görülme sıklığının genel olarak eşit olduğunu düşündürmektedir (22). Ergen ve çocuk popülasyonda ise erkeklerde 1,5-2,5 kat fazla görülmektedir (1) (2).

OKB, genellikle genç yetişkinlik döneminde başlar ve erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Araştırmalar, hastaların büyük bir kısmının 25 yaşından önce OKB belirtileri gösterdiğini, ancak 35 yaşından sonra başlayan vakaların da olduğunu göstermektedir. 40 yaşından sonra başlayan OKB vakaları nadirdir ve belirtilerin 50 yaşından sonra başlaması halinde organik nedenler öncelikli olarak dışlanmalıdır. OKB, sıklıkla diğer ruhsal hastalıklarla birlikte görülür. Majör depresif bozukluk, özgül fobi, alkol-madde bağımlılığı, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları en sık birlikte görüldüğü diğer psikiyatrik rahatsızlıklardır. Bu komorbiditeler, tedavi yaklaşımlarını ve prognozu etkileyebilir, bu nedenle kapsamlı bir değerlendirme ve bütüncül bir tedavi planı önemlidir. (1) (2).

Fenomoloji ve Klinik Seyir

OKB tanısı alan kişilerin yaşadığı obsesyonlar genellikle yoğun kaygıya yol açar ve bireyler bu kaygıyı hafifletmek için belirli ritüelleri veya davranışları tekrarlamak zorunda hisseder. OKB hastaları, bu tekrarlayan düşünceleri ve davranışları kontrol etmekte zorlanır ve bu durum günlük yaşamlarını, işlevselliklerini ve sosyal uyumlarını olumsuz etkiler (2). OKB' nin heterojen yapısı, bu belirtilerin kişiden kişiye değişkenlik göstermesiyle kendini gösterir ve bu durum, bozukluğun tanı ve tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımları zorunlu kılar (23).

Yapılan araştırmalar, OKB tanısı almış kişilerin büyük çoğunluğunda hem obsesif hem de kompulsif belirtilerin birlikte görüldüğünü göstermektedir. Ancak, her bireyin deneyimi farklı olabilir ve bazı durumlarda sadece obsesif ya da kompulsif belirtiler gözlenebilir (24). Kirlilik ve bulaşma korkusu, OKB' nin en yaygın obsesyonlarından biridir ve bu durum, kişinin sürekli olarak el yıkama, banyo yapma veya temizleme ritüelleri gibi kompulsiyonlarla kendini gösterir. Bu obsesyonlar, kişinin mikrop kapma veya kirli olma düşüncesiyle aşırı derecede meşgul olmasına neden olabilir ve günlük yaşamı ciddi şekilde etkileyebilir (25). Kuşku obsesyonları, bireyin bir davranışı ya da eylemi gerçekleştirdiğinden emin olamama durumunu ifade eder. Bu durum, genellikle davranışlarının tehlikeli sonuçlar doğurabileceği endişesiyle birlikte ve bireyin güvenlik hissini sağlamak ve stresi azaltmak için defalarca kontrol etme ihtiyacı duymasına yol açabilir. Kuşku obsesyonlarını genellikle sık sık kontrol etme kompulsiyonları takip eder. Ancak, kontrol kompulsiyonları sadece kuşku obsesyonlarıyla sınırlı değildir; temizlik, simetri ve düzen gibi diğer obsesyon türleriyle de birlikte görülebilmektedir (25).

Her şeyin mükemmel bir sıra ve simetri içinde olması gerektiği fikriyle karakterize edilen simetri ve düzen obsesyonları kişinin eşyaları belirli bir düzende tutma veya düzenlemeye yönelik kompulsif davranışlara yol açabilir (25) (26). Saldırganlık obsesyonları ise, kişinin kendine veya başkalarına zarar verme düşünceleriyle karakterize edilen obsesif düşüncelerin bir türüdür. Bu tür

düşünceler, kişiyi rahatsız eder ve kişi genellikle bu düşüncelerin mantıksız olduğunun farkındadır ancak bu düşünceleri durdurmakta güçlük çeker (25) (26). Dini içerikli obsesyonlar, bireyin dini temalı düşüncelerle sürekli olarak meşgul olduğu ve bu düşüncelerin yoğun, tekrarlayıcı ve genellikle rahatsız edici olduğu bir durumu ifade eder. Bu tür obsesyonlar genellikle kişinin dini inançları, ibadetleri veya ahlaki değerleri etrafında döner (1) (25). Cinsel obsesyonlar yasak sevi, eşcinsellik, çocuklar hakkında cinsel içerikli düşünce, zorlama ya da hayaller şeklinde olabilir. Kişiler bu düşünceleri eşcinsellikte ya da parafilide olduğu gibi yaşamazlar. Böyle bir düşünceye sahip olmaktan, kontrolü kaybetme ya da yanlışlıkla böyle bir şey yapmaktan oldukça korkarlar (25).

Psikojen Etkenler

Psikoanalitik Görüş

Psikoanalitik kuram, obsesyonları ve obsesif kompulsif kişilik özelliklerini, bireyin erken çocukluk döneminde yaşadığı psikoseksüel gelişim aşamalarıyla ilişkilendirir. Freud'un teorilerine göre, obsesyonlar ve kompulsif davranışlar, baskılanmış dürtülerin ve çocukluk döneminde yaşanan çatışmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Anal dönemde yaşanan fiksasyon, yetişkinlikte cimrilik, aşırı düzenlilik, titizlik, inatçılık ve kararsızlık gibi özelliklerle kendini gösterir. Freud, OKB'nin temelinde yatan savunma mekanizmalarını "yapma-bozma", "yalıtma" ve "karşıt tepki oluşturma" olarak tanımlamıştır. Bu mekanizmalar, bireyin saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmasına yardımcı olurken, aynı zamanda OKB'nin belirtilerinin şeklini ve niteliğini de belirler (2) (25).

Bilişsel Davranışçı Görüş

O. Hobart Mowrer'in iki faktörlü teorisi, klasik ve edimsel koşullanmayı birleştirerek, özellikle fobiler ve obsesyonlar gibi psikolojik sorunların anlaşılmasında önemli bir model sunmaktadır. Bu teoriye göre, ilk aşamada, nötr bir uyaran (örneğin bir nesne veya düşünce), anksiyete yaratan bir uyaranla (örneğin bir fobi nesnesi) eşleştirilerek koşullu bir uyaran haline gelir ve bu da obsesyonları tetikler. İkinci aşamada ise, birey anksiyeteyi azaltmak için

kaçınma veya kompulsif davranışlar geliştirir. Bu davranışlar, anksiyeteyi geçici olarak azalttığı için pekiştirilir ve böylece kaçınma davranışı devam eder. Mowrer'in teorisi, öğrenme süreçlerinin duygusal bileşenlerini ve bu süreçlerin davranış üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olur. Ayrıca, bu teori, terapi ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde de etkili olmuştur, çünkü anksiyete ve kaçınma davranışlarının nasıl azaltılacağı ve üstesinden gelinmesi gerektiği konusunda yol gösterici olmuştur (25) (27). Bilişsel davranışçı görüş obsesif düşüncelerin kökeninin, niteliksel olarak normal zorlayıcı düşüncelerden farklı olmadığını öne sürer. Bu yaklaşım, bireyin düşüncelerine verdiği anlamın ve bu düşüncelere karşı gösterdiği tepkinin, obsesif-kompulsif bozuklukta anahtar rol oynadığını belirtir (28). OKB'de, genellikle zararsız olan düşünceler, kişinin zihninde tekrarlayıcı ve istenmeyen bir şekilde yer edinir. OKB'li bireyler, bu obsesyonları nötralize etmek için kompulsif davranışlar geliştirirler; ancak bu davranışlar sadece geçici bir rahatlama sağlar ve zamanla obsesyonları daha da pekiştirir (29).

OKB üzerine yapılan güncel çalışmalar, bilişsel davranışçı terapilerin etkinliğini artırmak için çeşitli modelleri incelemektedir. Rachman ve Desilva'nın geliştirdiği modeller, intrusif düşüncelerin OKB'nin patofizyolojisinde merkezi bir öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır. Bu modellere göre, obsesyonlar ve kompulsiyonlar arasındaki ilişkiyi anlamak, tedavi yaklaşımlarını şekillendirmede kritik bir rol oynar (30). Bu düşünceler, genellikle dış stresörler tarafından tetiklenir ve bireyin bu düşünceleri nasıl değerlendirdiği, obsesif semptomların klinik süreçte ortaya çıkıp çıkmayacağını belirler. Uzun süreli hatalı değerlendirmeler ve kontrol mekanizmaları, intrusif düşüncelerin yoğunluğunda ve sıklığında artışa yol açabilir (31).

Nörobiyolojik Etkenler

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin Döngü Modelleri

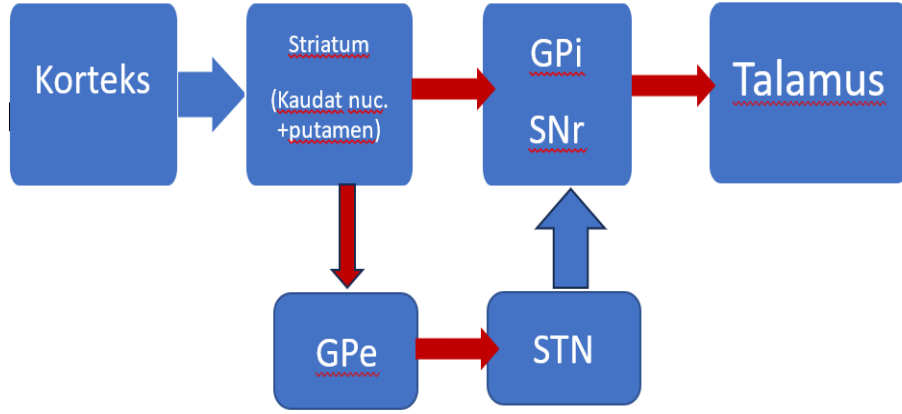
1980'lerde başlayan nörogörüntüleme çalışmaları, OKB hastaları ile sağlıklı bireyler arasında beyin yapı ve işlevlerinde önemli farklılıklar ortaya koymuştur. OKB üzerine yapılan araştırmalar, bu bozukluğun klinik

semptomlarıyla ilişkili beyin ağlarının işlevlerini anlamaya yönelik önemli ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle, OKB'nin çeşitli davranışsal ve bilişsel yetiler üzerindeki etkilerini inceleyen nöroanatomik devre modelleri, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik rol oynamaktadır (32). Bu çalışmalar, özellikle OFK, ASK ve kaudat nukleus gibi beyin bölgelerinde artmış aktiviteyi göstermiştir. KSTK nörobiyolojik modelinin gelişimine katkıda bulunmuştur. Bu model, OKB'nin nörobiyolojik temellerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuş ve bu alanda yapılan araştırmaların ilerlemesine önemli ölçüde katkı sağlamıştır (33). KSTK döngüsü, beyin yapısının önemli bir parçasıdır ve motor kontrol, öğrenme ve hafıza gibi birçok işlevde rol oynar. Frontal korteksten başlayan bu döngü, bazal ganglionlar aracılığıyla oluşturulan uyarıcı ve inhibe edici sinyalleri içerir. Bu sinyaller daha sonra talamusa iletilir ve oradan sinyalin başlatıldığı kortikal bölgeye geri döner (34).

OKB, nörobiyolojik olarak incelendiğinde, KSTK döngüsünde bir dengesizlik olduğu görülür. Bu döngüde, frontal korteksten ve ASK'dan gelen uyarıcı sinyaller, striatuma toplanır ve düzenlenir. Daha sonra globus pallidusa iletilen bu sinyaller, talamusa ulaşarak kortekse sinyaller gönderilmesini ve hareketlerin düzenlenmesini sağlar. Bu sinyallerin GPi (Globus Pallidus Interna) ve SNr (Substantia Nigra) kompleksine iletilmesinde 2 farklı yol izlenir. Doğrudan halka striatumu arada başka anatomik bir yapı olmaksızın bu komplekse bağlar. Dolaylı halkada ise sinyal striatumdan sonra GPe (Globus Pallidus Eksterna) ve STN (Subtalamik Nükleus) üzerinden geçerek GPi ve SNr kompleksine ulaşır (2). Doğrudan yolak, globus pallidus tarafından baskılanan talamus üzerindeki inhibitör etkiyi inhibe ederek kortekse uyarıcı sinyaller gönderir. İstimli hareketlerin başlamasını talamustan gönderilen bu aktive edici sinyaller sağlar. Öte yandan, dolaylı yolak, talamusu inhibe ederek devam eden hareketin durmasını ve yeni bir yanıtın başlatılmasını sağlar. Bu iki yolak, hareketlerimizin akıcı ve koordineli olmasını sağlayan nöral devrelerin önemli parçalarıdır. KSTK döngünün şematik görünümü şekil-1'de gösterilmiştir.

OKB'de, bu döngünün doğrudan yolak kısmında bir aşırı aktivasyon meydana gelir, talamustan kortekse giden kontrolsüz sinyal akışı nukleus kaudatus, orbitofrontal korteks ve talamusun ilgili bölgelerinde

hiperaktivasyona yol açar. Bu durum, zorlayıcı düşünceler ve davranışlarla ilişkilendirilirken, ASK'daki artan aktivite, yoğun anksiyete, emin olamama duyguları ile ilişkilendirilmektedir (35).



Şekil 1. Kortiko-striato-talamo-kortikal devre (Karas ve ark., (2019)'dan uyarlanmıştır).

GPe, globus pallidus externa; GPi, globus pallidus interna; SNr, substantia nigra pars reticulata; STN, subtalamik çekirdek. Kırmızı ok: inhibitör etkiyi, Mavi ok uyarıcı etkiyi göstermektedir.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, OKB'nin nöroanatomik yapısında belirli devrelerde artan aktiviteyi ortaya koymuş ve bu durum nöromodülatif tedavi yöntemlerinin (TMS, DBS vb.) gelişimine katkı sağlamıştır. Bu yeni yaklaşımlar, klasik tedavilere yanıt vermeyen hastalar için umut vaat eden alternatifler sunmaktadır (36).

Genetik Çalışmalar

OKB, genetik faktörlerin etkisi altında gelişebilen bir durumdur. Araştırmalar, OKB'si olan bireylerin birinci derece akrabalarında, bu bozukluğun kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek oranlarda görüldüğünü göstermektedir. Ayrıca, obsesyonların, kompulsiyonlara kıyasla daha fazla genetik geçiş gösterdiği belirtilmiştir (37). Çocuklarda obsesif kompulsif belirtiler %45-65 oranında bir genetik etkiyle kalıtılabilirken, erişkinler üzerinde olan bu genetik etki %27-47 bulunmuştur (38). Moleküler genetik alanındaki

ilerlemelerle birlikte özgül OKB risk genlerinin araştırılması mümkün olmuştur. OKB’de aday gen çalışmaları, OKB patofizyolojisinde çok sayıda kanıt bulunan serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistem üzerinde yoğunlaşmıştır.

Serotonerjik sistem: OKB ile serotonerjik sistem arasındaki ilişki, genetik çalışmalarla derinlemesine incelenmiştir. Özellikle 5-HTT (Serotonin taşıyıcısı), 5HT2A, 5HT2C, 5HT1D β ve triptofan hidroksilaz gibi genlerin OKB'nin gelişimindeki rolü üzerinde durulmuştur (39). OKB ile 5-HTT gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, SS genotipinin OKB ile pozitif bir ilişki gösterdiğini, LS genotipinin ise negatif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. LL genotipi ve alelik dağılımlarının ise OKB ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır (40). Yapılan başka bir metaanalizde, OKB; insan SLC6A4 (5-HTTLPR (serotonin taşıyıcı bağlantılı promotör bölgesi) geni) polimorfizmi ve 5HT2A geni polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen en güçlü kanıtlar 5-HTTLPR için LA aleli ve 5HT2A için rs6311’in A aleli ya da rs6313’ün bağlı T alelinin OKB patogeneziyle ilişkili genler olduğudur (25).

Dopaminerjik sistem: D2, D3, D4 dopamin reseptörleri, DAT (Dopamin Taşıyıcı), MAO-A (Monoamin Oksidaz-A) ve COMT (Katekol-O-metil transferaz) genlerindeki polimorfizmler, OKB'nin gelişiminde rol oynayabilecek faktörler olarak incelenmiştir (39). Yapılan genetik çalışmalar, DRD4 gen varyantının OKB gelişiminde erken bir aşamada rol oynayabileceğini göstermektedir (37). COMT met158 alelinin, OKB ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Araştırmalar, Met-COMT'un düşük enzim aktivitesinin, Val-COMT'a kıyasla kortikal dopamin sinyallemesini artırdığını ve bu durumun OKB riskini yükselttiğini gösteriyor (41).

Glutamaterjik sistem: OKB ile ilgili araştırmalar, talamo-kortiko-striatal döngüdeki bozulmaların glutamat düzeyleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. KSTK döngüsü için gerekli olan anahtar glutamat geninin (SAPAP3) silindiği farelerde kompulsif tırmalama davranışı görünür, optogenetik uyarılmayla KSTK aşırı aktivasyonu oluşturulduğunda da kompulsif davranışlar sergilenir (42). DLGAP1 geni, nöronal postsinaptik

yoğunluk kompleksinin bir parçası olarak işlev görür ve beyin gelişimi ve işlevi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Yapılan araştırmalar, bu genin rs1116345 ve rs342484 gibi belirli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ile ASK hacmi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (43).

Nörokimya

Serotonerjik Sistem:

OKB'de serotonin rolü olduğu SGI'lerin OKB belirtilerini yatıştırmasıyla elde edilmiştir (44). Özellikle, postsinaptik 5-HT reseptörlerinde duyarlılık artışı, bu bozukluğun altında yatan psikopatolojiyi açıklamada kilit bir faktör olarak görülmektedir (45). Serotonin agonisti olan m-CPP (Metaklorofenilperazin), 5-HT1A, 5-HT1D ve 5-HT2C reseptörlerine olan güçlü bağlanma özelliği nedeniyle provokasyon çalışmalarında kullanılmış, yapılan çalışmaların çoğunda OKB semptomlarının şiddetlendiği gözlemlenirken, birkaçında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (44). 5-HT1A ve 5-HT2C reseptörlerine yüksek afinite gösteren MK-212 (2-Kloro-6-(piperazin-1-il) pirazin) ve 5-HT1A agonisti olan ipsapiron ile yapılan bazı çalışmalarda ise bu serotonin agonistlerinin OKB semptomları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (46). Bu bulgular, özellikle 5-HT1D reseptörünün OKB'nin nörobiyolojisinde özel bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. 5-HT1D reseptörüne selektif agonistik etki gösteren sumatriptan gibi ajanların OKB semptomlarını kötüleştirdiği gözlemlenmiş, bu da 5-HT1D reseptörlerinin hastalığın nörobiyolojisinde önemli bir yere sahip olabileceğini destekleyen bir diğer kanıttır (47). OKB hastalarında, BOS (Beyin Omurilik Sıvısı)'taki 5-HİAA (5-Hidroksi İndol Asetik Asit) düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, serotonin hipotezinin desteklenmesine katkıda bulunuyor. Ayrıca, BOS'daki 5-HİAA düzeyleri ile klomipramin tedavisine verilen yanıt arasında güçlü bir ilişki saptanmış; yüksek 5-HİAA düzeyine sahip hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (48).

Dopaminerjik Sistem:

Hayvan deneyleri, OKB'de dopaminin rolünü anlamak için kritik bilgiler sağlamıştır. Quinpirol selektif D2/3 reseptör agonisti olması nedeniyle

çalışmalarda kullanılmıştır. Quinpirol provokasyonu ile yapılan deneyler, farelerde kontrol etme kompulsiyonuna benzer davranışlar gözlemleyerek, dopaminin bu davranışları tetikleyebileceğine dair kanıtlar sunmuştur (49). Ayrıca, postmortem çalışmalar, nükleus akumbens ve sağ prefrontal kortekste dopamin seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir (50). Kokain ve amfetamin gibi maddeler, sinaptik aralıkta dopaminin bulunma süresini uzatarak, dopamin reseptörlerine daha güçlü bir etki yaparlar. Bu durum, özellikle uzun süreli kullanımda, OKB belirtilerinde artışa yol açabilir (51). OKB hastalarında yapılan SPECT (Tek Foton Emisyon Tomografisi) görüntüleme çalışmaları, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, sağ bazal gangliyonda artmış dopamin taşıyıcı bağlanma oranlarını ortaya koymaktadır (52). Aynı hastalara SGİ sağaltımının uygulanmasıyla dopamin taşıyıcı bağlanma yoğunluğunda azalma belirtilmiştir (53).

Glutamaterjik Sistem :

Transjenik farelerde yapılan bir çalışmada, dopamin D1 reseptörünü ifade eden limbik kortikal hücrelerde kolera toksininin bir alt birimi eksprese edilmiştir. Çalışmada OKB ve Tourette sendromu gibi durumlarda gözlemlenen hiperaktif nöronal aktivitenin taklit edilmesi amaçlanmıştır. Deney sonuçları, bu farelerin tekrarlayan davranışlar sergilediğini ve bu davranışların OKB'de görülen kompulsif davranışlarla fenotipik olarak benzer olduğunu göstermiştir (54). Başka bir hayvan çalışmasında kinpirol provokasyonu ile oluşturulmuş bir modelde, MPEP'in (2-metil-6-(fenil etinil) piridin) muhtemelen mGlu5 antagonist etkisi ile kinpirole bağlı olarak gelişen kompulsif davranışlar üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir. mGlu5 reseptörlerinin dopaminerjik sistem üzerinde düzenleyici rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (55). OKB hastalarında striatum bölgesinde artan glutamin seviyeleri, davranışsal ve duygusal semptomlarla ilişkili KSTK devrelerin artmış metabolik aktivitesiyle bağlantılıdır (56). Glutamat, sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan önemli bir nörotransmitterdir ve glutamatın kortiko-striatal yollar ile nükleus kaudatus'ta serotonin salınımını azaltarak etki gösterdiği, serotonerjik nöronların da glutamat salınımını etkileyebileceği, bölgedeki bu etkileşimlerin OKB'de bozulmuş olabileceği düşünülmektedir (57). Ayrıca bölgedeki bu

glutamin artışın SGI ile tedaviye yanıt veren hastalarda normale döndüğü gösterilmiştir (58). Başka çalışmada ASK'da düşük glutamin ve nükleus kaudatus'ta yüksek glutamin seviyeleri saptanmış olup, bu durum ASK ve bazal ganglion hacimleri arasındaki ters ilişkiyi ortaya koymuştur (54). OKB ile ilgili araştırmalar, beyindeki glutamaterjik aktivitenin bu durumda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, BOS'ta artmış glutamat düzeyleri, OKB'deki artmış glutamaterjik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (59).

İmmunsistem Değişiklikleri

OKB, immünolojik faktörlerin etkisi altında gelişebilen bir durumdur. Son araştırmalar, özellikle çocuklarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının ardından OKB semptomlarının ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, PANDAS (Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık) olarak bilinen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar, streptokok enfeksiyonları ile ilişkili OKB ve tik bozukluklarına yol açabilmektedir. Ayrıca, B-lenfosit antijeni D8/17'nin yüksek seviyeleri, OKB için potansiyel bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmekte ve bu durum, hastalığın patofizyolojisinde otoimmün reaksiyonların önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (60). MS (Multipl Skleroz), SLE (Sistemik Lupus Eritomatozus) ve tiroid disfonksiyonu, OKB ile komorbidite gösteren durumlar arasında yer alır. Araştırmalar, SLE hastalarında OKB prevalansının genel popülasyona kıyasla 10-15 kat daha yüksek olabileceğini ortaya koymaktadır (61). MS hastaları üzerinde yapılan çalışmalar da OKB görülme sıklığında bir artış olduğunu göstermektedir (62). Çocukluk çağında OKB'nin ortaya çıkışında immünolojik yanıtların etkili olduğu gözlemlenirken, erişkinlerdeki OKB'nin immünolojik temelleri hala tam olarak anlaşılammıştır. NK (doğal öldürücü) hücre aktivitesindeki azalma ve TNF (Tümör Nekroz Faktör)- α ile IL (İnterlökin)-6 seviyelerindeki değişiklikler, OKB'nin potansiyel immünolojik yönlerini ve tedavi yaklaşımlarını daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (63).

Tedavi

Farmakoterapi:

OKB tedavisinde, farmakoterapötik yaklaşımlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu tedavide ilk basamakta genellikle SGİ ve klomipramin kullanılır. SGİ'ler, beyinde serotonin seviyelerini artırarak çalışır ve OKB semptomlarını hafifletmeye yardımcı olur. Klomipramin ise bir trisiklik antidepressandır ve bazı çalışmalarda, SGİ'lere kıyasla OKB'nin akut tedavisinde etkinliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Meta-analizler, klomipraminin akut tedavide SGİ'lerden daha etkili olabileceğini gösterse de rastgele kontrollü çalışmalar SGİ'lerin daha iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır (64). Uzun süreli tedavi çalışmaları, akut tedaviye yanıt veren OKB hastalarında, tedaviye devam etmenin sağaltımın etkinliğini artırdığını göstermektedir (65).

OKB tedavisinde, YBOKÖ (Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği) ve KGİ-Ö (Klinik Global İzlem Ölçeği) gibi ölçekler, hastaların tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek için kullanılır. YBOKÖ'de %35 veya bazı durumlarda %30 ve üzeri bir düşüş, KGİ-Ö'de ise 1 veya 2 puan, hastanın önemli ölçüde iyileştiğini gösteren klinik belirtilerdir (66). OKB tedavisinde kullanılan SGİ'lerle, hastaların yaklaşık %40-60'ında iyileşme sağlamaktadır. Ancak, tedaviye yanıt veren hastalar arasında bile, iyileşmenin genellikle tam olmadığı ve çok az sayıda hastanın semptomsuz hale geldiği belirtilmektedir (67).

SGİ Tedavisine Direnç ve Tedavi Yaklaşımları:

İlk basamak tedavilere yetersiz yanıt veren hastalar için, iki SGİ ve klomipraminin farklı zamanlarda etkin dozda ve yeterli sürede denemesi önerilmektedir (68). Eğer bu tedavilere yanıt alınamazsa, güçlendirme tedavileri, alternatif ilaç tedavileri, damar içi SGİ uygulamaları ve ilaç dışı biyolojik tedavi yöntemleri gibi daha ileri tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (2).

Atipik antipsikotikler, güçlendirme tedavilerinde sıkça tercih edilen ilaçlardır ve bu alanda yapılan çalışmalar, özellikle risperidon ve aripiprazol kullanımının etkili sonuçlar verdiğini göstermektedir (69) (70) (71). Atipik antipsikotiklerin tedaviye yanıt oranları ve güçlendirme etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu ilaçların düşük dozlarda bile etkili olabileceğini ortaya

koymaktadır. Özellikle glutamaterjik ajanlarla ilgili araştırmalar, lamotrijin, topiramet, memantin ve N-asetilsistein gibi maddelerin, plaseboya kıyasla güçlendirme tedavisinde daha etkili olduğunu göstermiştir (72) (73) (74).

İlaç Dışındaki Biyolojik Tedavi Yaklaşımları

OKB için standart tedavi yöntemleri yetersiz kaldığında, nöromodülasyon teknikleri devreye girmektedir. Bu nöromodülasyon tekniklerinden TMS manyetik uyarım ile belirli beyin bölgelerini hedef alırken, DBS cerrahi bir prosedürle beyne elektrotlar yerleştirilmesini içerir. tACS, beyin dalgalarını modüle etmek için alternatif akım kullanır ve stereotaktik lezyon oluşturma, belirli beyin dokularını hedefleyen cerrahi bir işlemdir. EKT'nin ise obsesyonlara spesifik bir etkisi olmadığı ancak eşlik eden ağır depresyon semptomları veya yüksek intihar riski olan OKB hastalarında faydalı olabileceği belirtilmektedir (75) (76).

TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON

Tarihçe

1830'lu yılların başlarında Faraday'ın bir elektrik bobini ile manyetik alan oluşturulabileceğini icat etmesiyle TMS'nin çalışma prensibi oluşturulmuştur. Bu manyetik uyarımların vertigo, senkop hatta nöbet oluşumunu tetikleyebileceği şeklinde olumsuz bildirimler bu alandaki çalışmaların yaklaşık bir yüzyıl kadar gecikmesine sebep olmuştur (77) (78). 1985 yılında Barker ve arkadaşlarının yaptığı araştırma, invaziv olmayan manyetik uyarıcılar kullanarak serebral korteksi uyarımış ve bunun sonucunda kas seyirmeleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmayla, elektromanyetik uyarımın doku tepkisinin oluşturulabileceği ilk kez kanıtlanmıştır. Bu bulgu, TMS teknolojisinin gelişiminde önemli bir adım olmuştur. TMS, başlangıçta beyin fonksiyonlarının haritalanması ve motor korteksin lokalizasyonu gibi nörobilişsel ve nörofizyolojik araştırmalarda kullanılmıştır. Zamanla, TMS'nin potansiyel terapötik uygulamaları da keşfedilmiş ve depresyon, OKB vb. hastalıkları tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (9).

Etki Mekanizması

TMS, merkezi sinir sisteminin elektriksel aktivitesini noninvaziv bir şekilde modifiye ederek terapötik etkiler sağlayan bir yöntemdir. Bu işlem, bir bobin aracılığıyla kafatasının üzerinden uygulanan manyetik uyarımlarla gerçekleştirilir. Manyetik uyarım etkisiyle, beyindeki nöronlar depolarize olur ve bu da sinirsel elektriksel uyarı akışının tetiklenmesine yol açar (77). TMS'nin etki mekanizmasını inceleyen araştırmalar bu uygulamanın terapötik etkisini bir dizi nörobiyolojik değişikliklerle açıklamışlardır. Bunlar, gen aktivasyonu/regülasyonu, yeni protein sentezi, korteksin uyarılabilirliği ve buna bağlı beyin perfüzyonunda değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, membran potansiyel değişikliği şeklinde sıralanabilir (79).

TMS Uygulama

TMS cihazı, yüksek akım üreten bir ana ünite ve bu akımı beyne yönlendiren bir bobinden oluşur. Bobin, akımın oluşturduğu manyetik alanı istenen beyin bölgesine yönlendirir ve böylece korteksin indüksiyon yoluyla uyarılmasını sağlar. TMS'nin etkinliği, bobin tasarımı, bobin enerjisinin tepe değeri ve manyetik alanın artış hızı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (80). Bobinlerde, elektrik akımının oluşturduğu manyetik alan, bobin merkezinde en güçlüdür ve bobin yüzeyinden uzaklaştıkça elektrik akımının etkisi zayıflar (81). H şeklindeki bobinler, derin beyin uyarımı uygulamalarında etkinliği gösterilen bir teknolojidir. Özellikle büyük ve kafayı saran yapıdaki bu bobinler, daha derin beyin bölgelerine ulaşabilme potansiyeline sahiptir (82). H-bobin , Halo ve Çift konili bobin gibi özel tasarımlar, derin beyin bölgelerine ulaşmak ve daha az elektrik alanı azalması ile etkili stimülasyon sağlamak için geliştirilmiştir (83). Bu bobinler, özellikle derin beyin yapılarını hedef alarak, transsinaptik aktivasyon yoluyla ön singulat korteksi etkileme kapasitesine sahiptir. Ön singulat korteks, karar verme ve duygu işleme işlevleriyle sosyal alanlar için önemli bir beyin bölgesidir (11) (77). Bu bağlamda dTMS, daha derin beyin yapılarına ulaşabilme kapasitesi sayesinde serebral korteksin ötesindeki nöral devreleri de etkileyebilir (82) (84).

Uygulama sırasında, İME (İstirahat motor eşiği), MUP (motor uyarılmış potansiyelin) elde edilmesi için gerekli olan minimum stimülasyon şiddetini ifade eder. Bu değer, genellikle abductor pollicis brevis kasının kasılmasını sağlayacak en düşük uyarı şiddeti olarak tanımlanır (85). Özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda vuruş gücünün belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yöntem motor eşik yaklaşımıdır, çoğunlukla belirlenen İME'nin %80-120'si arasında uyarı şiddeti kullanılmıştır (86). İME belirlendikten sonra bobin, uyarımın hedeflendiği motor kortekse etki edecek şekilde kortikal alana yerleştirilir (87). Tedavi etkinliği, uygulanan vuruşların süresi ve frekansına bağlı olarak değişebilir (80). Tekrarlayan TMS düşük veya yüksek frekanslı olabilir. Düşük frekansın (1 Hz veya daha az) genellikle inhibe edici etkili, yüksek frekansın (1 Hz'den fazla ancak sıklıkla 5-20 Hz arası kullanım görülmekte) ise uyarıcı etkili olduğu düşünülmeye karşın bu etkilerle ilgili bilgilerimiz hala sınırlıdır. Her 200 ms'de tekrarlanan trenlerdeki üç 50 Hz'lik darbe patlamasından oluşan TBS deseni, teta ritimlerini taklit edecek şekilde tasarlanmıştır. TBS sürekli veya aralıklı bir şekilde iletilebilir. TBS protokolleri, geleneksel yüksek veya düşük frekanslı rTMS paradigmalarından daha uzun süreli etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Sürekli TBS'nin uygulanması kortikal uyarılabilirliği azaltırken, aralıklı TBS kortikal uyarılabilirliği kolaylaştırır (14) (15).

Klinik Kullanım Süreci

Artan çalışmalarla TMS, psikiyatri alanında etkin ve güvenli olarak kullanılabilen bir tedavi haline gelmiştir. 2008 yılında rTMS, 2013 yılında ise BrainsWay Deep TMS tedaviye dirençli MDB (Majör Depresif Bozukluk) tedavisi için FDA onayı almıştır. BrainsWay'in Deep TMS Sistemi, 2018 yılında yetişkinlerde OKB tedavisinde FDA onayı alan ilk ve tek sistemdir. TBS gibi yeni darbe parametrelerinin de TMS terapötik etkilerinin iyileştirilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. 2018 yılında iTBS protokolü yetişkinlerde MDB tedavisi için FDA onayı almıştır (88) (77).

TMS Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmalar

H7 derin TMS bobini, mPFK ve ASK'yi doğrudan hedeflemek için özel olarak tasarlanmıştır (89). Roth ve arkadaşlarının yapmış olduğu açık etiketli,

veri toplama çalışmasında H7 bobin bulunan 22 merkezden tedavi bilgisi ve sonuç verileri toplanarak OKB için dTMS etkinliği araştırılmış, 29 seans sonunda %72,6'lık bir ilk yanıt oranı ve hastaların %52,4'ündeki tedavi yanıtının 1 aydan uzun süre devam ettiği gözlemlenmiş (90). Reddy ve ark.'larının 2022 yılında yapmış olduğu açık etiketli çalışmada da H7 bobinle mPFK ve ASK bölgelerine 2 hafta boyunca 10 seans dTMS uygulanması sonrasında OKB semptomlarında anlamlı iyileşme kaydedilmiş (91). Arıkan ve ark.'larının 29 OKB hastası ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada da yine H7 bobinle mPFK ve ASK bölgelerine 30 seans TMS uygulanmış, 29 hastanın tamamının dTMS müdahalesine Y-BOKÖ puanlarında en az %35 azalma göstererek yanıt verdiği belirtilmiş (92). İkawa ve ark.'larının yapmış olduğu bir vaka serisi çalışmasında da mPFK ve ASK bölgeleri H7 bobin ile hedeflenmiş, 26 hasta ile yapılmış bu vaka serisinde 30 dTMS seansından sonra yanıt verenlerin yüzdesi %53,9 olarak bulunmuş (93). H7 bobinini kullanarak mPFK ve ASK bölgelerine beş hafta boyunca çift kör bir şekilde yüksek frekanslı (20 Hz), düşük frekanslı (1 Hz) veya plasebo tedavi vererek yapılan bir çalışmada, 20Hz-dTMS uygulamasının OKB semptomlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (94). 11 merkezde 99 OKB hastası ile randomize çift kör kontrollü yapılan bir çalışmada; aktif tedavi alacak gruba H7 bobinini kullanarak mPFK ve ASK bölgelerine, % 100 motor dinlenme eşiğinde 20 Hz-dTMS 6 hafta boyunca günde 1 seans olacak şekilde uygulanmış, taklit tedavi alan gruba da aynı sürelerde plasebo bobin ile TMS uygulaması yapılmış. Her seans öncesinde hastalara kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulanmış. Tedaviden önce (0. hafta), tedavinin sonunda (6. Hafta) ve tedavi bitiminden 1 ay sonrasında (10.hafta) hastalara OKB semptomlarının şiddetini değerlendirmek için YBÖKO ölçekleri kullanılmış. Aktif tedavi grubunda tedavi sonrası değerlendirmede tam yanıt oranı (YBÖKO skorunda %30 azalma) %38,1, sahte tedavi grubunda %11,1 olarak, 1 ay sonraki takip değerlendirmesinde ise tam yanıt oranı aktif tedavi grubunda %45.2 iken plasebo tedavi grubunda %17.8 olarak belirtilmiş (12). 2018 yılında derin TMS'nin OKB'de kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır (88).

Günde tek seanstan fazla tedavi kullanan yeni hızlandırılmış protokollerin (hrTMS), tedavi süresini kısalttığı ve semptomlarda daha hızlı

iyileşmeyi sağladığı öne sürülmüştür (95) (96). Günde birden fazla TMS seansı (tekrarlayan veya teta patlaması stimülasyonu) ile yapılmış çalışmaları içeren sistemik inceleme ve meta-analizler, hrTMS'nin etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (95) (96). Özer ve arkadaşları tarafından 2024 yılında dirençli OKB hastalarında hızlandırılmış dTMS etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, çift konili bobinle mPFK ve ASK bölgeleri hedeflenerek, %110 İME'nde, 20 Hz dTMS uygulanmıştır. Bu şekilde hastalara günde 2 seans olacak şekilde 3 hafta boyunca toplam 30 seans tedavi verilmiştir. Hastalara her seans öncesinde kişiselleştirilmiş symptom provokasyonu uygulanmış, tedaviden önce (0. hafta) ve tedavinin sonunda (3. hafta), hastaların OKB semptomları değerlendirilmiştir. Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası ölçek puanlarındaki azalma açısından karşılaştırıldığında derin TMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (13). Harika-Germaneau ve ark. 2019 yılında yapılmış cTBS'nin OKB semptomları üzerindeki etkisini karşılaştıran 6 haftalık randomize sahte kontrollü, çift kör, paralel gruplu bir çalışmada aktif gruba 6 hafta boyunca haftada 5 seans olacak şekilde %70 İME'de cTBS uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 6 hafta sonrasında (çalışmanın 12.haftası) değerlendirilmiştir. YBOKÖ toplam puanındaki değişiklik 2 grupta anlamlı düzeyde farklı bulunmamış (97). Mukherjee ve ark.'larının iki taraflı SMA bölgesine günde 2 kere %80 İME'de cTBS uygulayarak sahte kontrollü yürüttükleri çalışmada 26 OKB hastasının verileriyle analiz yapılmış. Hastalar tedavi öncesinde (0.hafta), bitiminde (3.hafta) ve takiplerde (8.hafta) OKB semptomları klinik izlem ölçekleriyle değerlendirilmiş. Tedavi bitiminde ve kontrolde aktif tedavi grubu YBOKÖ toplam ve alt ölçeklerinde plasebo gruba göre anlamlı farklılık gösterdiği ve hızlandırılmış cTBS'nin OKB'li hastaların tedavisinde etkili ve güvenli bulunduğu belirtilmiş (98). Guo ve ark.'larının 2022 yılında 54 OKB hastasıyla yapmış olduğu sahte kontrollü çalışmada bilateral SMA bölgesinde %110 İME'de cTBS günde 1 kere olacak şekilde toplam 20 seans cTBS uygulamasının OKB tedavisinde etkinliği araştırılmış. Hastaların tedavi öncesinde (0. Hafta), bitiminde (4. Hafta) ve kontrolde (8. Hafta) klinik semptomları değerlendirilmiş. Tedavi yanıtında 2 grup arasında anlamlı fark

olmadığı belirtilmiş (99). 2021 yılında OKB hastalarıyla yapılan sahte kontrollü bir çalışmada OFK bölgesine, %80 İME’de günde 2 kere olmak üzere toplam 10 seans cTBS uygulanmıştır. OKB semptomları tedavi öncesi (0.hafta), tedavi bitiminde (1.hafta) ve kontrolde (3.hafta) değerlendirilmiştir. Aktif TBS grubunda OKB için yanıt oranının %16,6 ve sahte TBS grubunda %6,66 olduğu, 2 grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (100). Lui ve arkadaşları tarafından 2021 yılında tedaviye dirençli 28 OKB hastasıyla yapılan sahte kontrollü bir çalışmada B-65 bobin ile OFK bölgesine, %80 İME’de günde 2 kere toplam 20 seans cTBS uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta (0.hafta), tedavi bitiminde (2.hafta) ve kontrolde (6. Hafta) YBOKÖ ile değerlendirilmiştir. Çalışmada cTBS protokolüyle uygulanan TMS’nin obsesif belirtilerin tedavisinde plasebo tedaviye üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir (101). 2019 yılında randomize çapraz geçişli bir pilot çalışmada 10 OKB hastası dahil edilerek günde 1 seans 1 ay boyunca toplam 20 seans olacak şekilde %80 İME de sekiz coil ile sol DLPMK hedeflenerek iTBS uygulanmış ve hastalar tedavi öncesi, tedavi bitiminde (T0), 1 ay sonrasında (T1), 3 ay sonrasında (T3) ve 6 ay sonrasında (T6) klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları aktif tedavi alan hastaların T1 zaman noktasında OKB semptomlarında iyileşme gözlemlendiği, 4 hastanın T3 zaman noktasına kadar bu iyileşmeyi sürdürdüğü saptanmıştır. T6 zaman noktasındaki klinik ve elektrofizyolojik değerlerin ise tedavi öncesi noktaya döndüğü belirtilmiştir (102). 2024 yılında yapılmış bir vaka çalışmasında da postpartum OKB hastasına 2 haftalık kombine iTBS ve cTBS tedavisi uygulanmış. Tedavide 5 seans iTBS 5 seans cTBS uygulanmış, her gün bir seans olacak şekilde 10 günde tedavi tamamlanmıştır. İlk olarak %60 İME ile sol-DLPMK bölgesine iTBS protokolü sonrasında aynı İME’de sağ-DLPMK bölgesinde cTBS uygulanmıştır. Hastanın başlangıçtaki YBOKÖ, HAM-D, HAM-A ölçek puanları sırasıyla 21, 9, 17 olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası birincil sonuçlarda YBOKÖ puanı 6, HAM-D puanı 2, HAM-A puanı ise 4 olarak değerlendirilmiştir. YBOKÖ’de %71’lik azalma ile uygulanan protokollerin OKB tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (103). Hızlandırılmış, fcMRI kılavuzlu iTBS protokolü olan SAINT’in (Stanford Hızlandırılmış Akıllı Nöromodülasyon Terapisi) tedaviye

dirençli depresyon hastaları için güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini inceleyen çalışmada; her katılımcının sgASK ile sol DLPFC bölgesine %90 dinlenme motor eşliğinde art arda 5 gün boyunca günde 10 seans (seans başına 1.800 atım) 50 dakikalık seanslar aralıklarıyla iTBS uygulanarak protokolün etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (104). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında yapılmış başka bir randomize çift kör sahte kontrollü çalışmada; TMS bobinini her seansta bireyselleştirilmiş stimülasyon hedefinin üzerine konumlandırılarak, ardışık 5 gün boyunca günde toplam 18.000 atım olmak üzere seans aktif veya sahte iTBS verildi; değerlendirmeler taramada, başlangıçta, tedaviden hemen sonra ve tedaviden sonraki 1., 2., 3. ve 4. Haftalarda uygulandı. SNT'nin kısa tedavi süresi ve yüksek antidepresan etkinliği gösterilmiştir (105). Depresyon hastalarında uygulanmış olan günde 10 seans gibi yoğun TBS uygulamasının ileri dönem çalışmaları için öncü çalışmalar olduğu belirtilebilir. 2023 yılında tedaviye dirençli değerlendirilen 2 OKB hastasıyla yapılmış vaka çalışmasında H-7 koil ile mPFK ve ASK hedeflenerek 5 gün boyunca günde 5 seans hızlandırılmış iTBS uygulanmıştır. Hastalara her seans öncesinde kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulanmıştır. Hastaların OKB semptomları tedavi başında (0.hafta), sonunda (1.hafta) ve kontrollerde (çalışmanın 2., 3. ve 5. Haftası) YBOKÖ ile değerlendirilmiştir. Tedavi bitiminde YBOKÖ puanlarında sırasıyla %40 ve %35 oranında azalma ile vakaların ikisinde de tedavi yanıtı görülmüştür. Vaka 1'de, çalışmanın 3. Haftasında YBOKÖ skorunun 31'e yükselerek OKB semptomlarının tedavi öncesine gerilediği, vaka 2'de ise çalışmanın 3. ve 5. haftasındaki takiplerde de iyileşmenin sürdürüldüğü belirtilmiştir (106). 7 OKB hastasıyla yapılan vaka serisi çalışmasında da %90 İME'de DLPFC hedeflenerek ardışık 5 gün, günde 10 seans (18.000 atım/gün) olarak cTBS uygulanmış, çalışmanın 7., 14., 21. ve 28. günlerinde klinik değerlendirme yapılmıştır. Birincil sonuç zaman noktasında (14.gün) tedavi yanıt oranı %57, herhangi bir zaman noktasındaki yanıt oranı %71 olarak belirtilmiştir. Çalışmada, uygulanan protokolün OKB semptomlarının tedavisinde kısa tedavi süresinde etkili olabileceği gösterilmiştir (107).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş ve SCID (yapılandırılmış klinik görüşme) formu kullanılarak OKB tanısı doğrulanmış bireyler üzerinde yürütülmüştür. Katılımcılar, 05.02.2024 ile 01.07.2024 tarihleri arasında poliklinik hizmetlerinden yararlanan gönüllülerden seçilmiş, araştırmanın niteliği ve detayları hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve onam formları alınmıştır. Çalışma, katılımcıların gizliliğini koruyarak ve etik kurallar gözetilerek sürdürülmüştür.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayına sunulmuş, 09.10.2023 tarih ve E.429619 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın finansal desteği Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 24.11.2023 tarihinde 2023TIPF023 proje numarasıyla sağlanmıştır.

Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- OKB tanısının DSM-V tanı kriterlerine uygun olması
- Yeterli sürede (en az 8 hafta), etkin dozda bir SGİ kullanımının olması ve bu tedavi esnasında OKB semptomların azalma olmaması
- Mevcut tedavi rejiminde en az 8 haftadır doz veya etken madde değişikliği yapılmamış olması
- Kişinin 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olması
- Kişinin en az ilkokul mezunu olması
- Önemli bir tıbbi veya nörolojik rahatsızlığının olmaması
- İletişim kurmaya engel olacak düzeyde bilişsel veya fiziksel bir sorununun olmaması, zeka seviyesinin normal sınırlarda olması

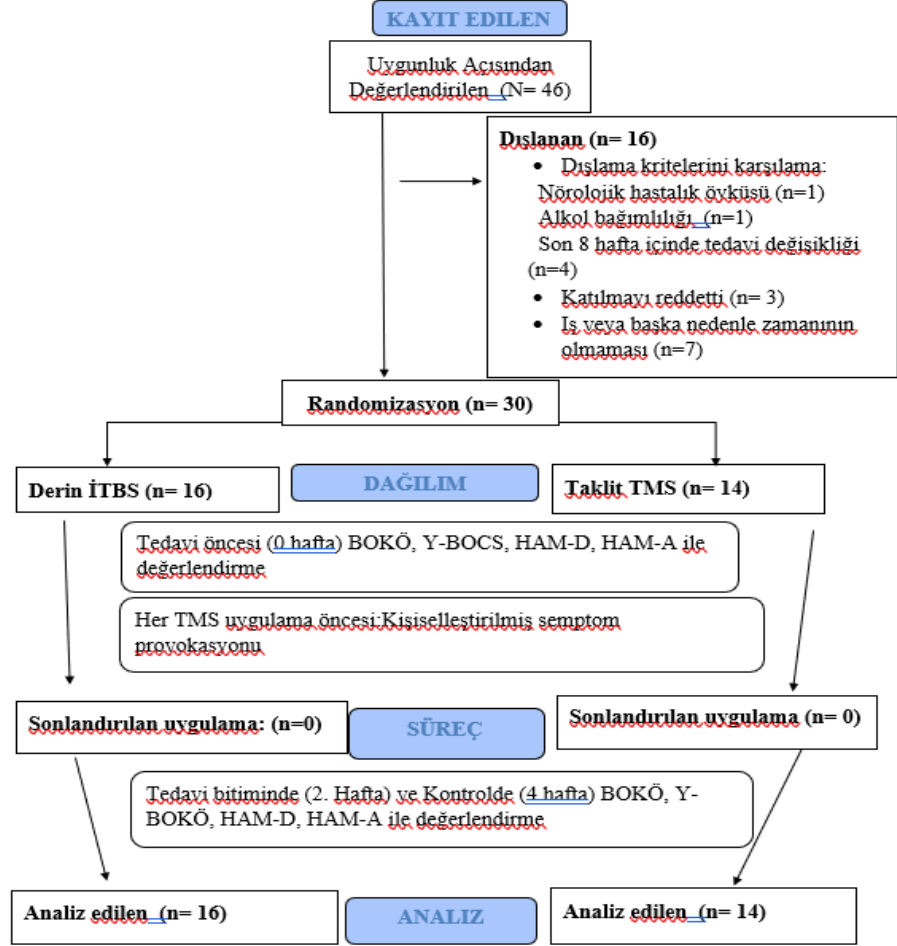
- Araştırmanın niteliği ve detayları hakkında ayrıntılı bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Katılımcıları çalışmadan dışlama kriterleri:

- Kişinin yaşının 18'den küçük veya 65'den büyük olması
- Kişide komorbid psikiyatrik rahatsızlık bulunması (depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, psikotik bozukluk, alkol-madde bağımlılığı gibi)
- Önemli bir tıbbi veya nörolojik rahatsızlığının olması
- Zeka seviyesinin normal sınırlardan düşük olması
- İletişim kurmaya engel olacak düzeyde bilişsel veya fiziksel bir sorununun olması
- Okuma yazmasının olmaması
- EKT öyküsü (çalışmaya dahil edilme tarihinde önceki 6 ay içinde)
- TMS öyküsü (çalışmaya dahil edilme tarihinde önceki 6 ay içinde)
- Vücudunda pacemaker kafa içi implant, yabancı cisim, metal ya da manyetik etkileşime girebilecek objeye sahip olmak
- Araştırmanın niteliği ve detayları hakkında ayrıntılı bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmayı kabul etmemek

Belirtilen kriterler göz önünde bulundurularak görüşme yapılan 46 hastadan, 3 hastanın araştırma detaylarının anlatılması ardından çalışmaya katılmak istememesi, 1 hastanın bilinen nörolojik bir rahatsızlığının olması, 1 hastanın alkol kullanım bozukluğunun olması, 4 hastanın son 8 hafta içinde kullanmış olduğu psikiyatrik ilaç tedavisinde değişiklik yapılmış olması, 7 hastanın ise çalışmanın planlandığı zamana denk gelen başka işlerinin olması

(meslek, yakınlarının rahatsızlıkları vs.) nedeniyle OKB tanısı almış 16 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.



Şekil 2. Consort diyagramı.

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Gönüllüler, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayacak şekilde belirlendi, öncelikle katılımcılara SCID) kılavuzu ile DSM-V'e yönelik OKB tanıları doğrulandı. Her bir hastadan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı ve sözlü olarak onamları alınmıştır. Bu şekilde çalışmaya dahil edilen 30 OKB hastasının sosyodemografik verileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar uygulamayı yapacak teknisyene yönlendirildi ve vaka numaraları oluşturuldu, kaçınıcı vakanın hangi gruba alınacağı klinik değerlendirmeleri yapan kişi dışında biri tarafından Research Randomizer programı ile randomize edilerek belirlendi. Çalışma hem katılımcılarla görüşme yapan araştırmacının

hem de katılımcıların hangi grubun aktif veya plasebo tedavi aldığını bilmemesi sağlanarak, çift kör olarak sürdürüldü.

Katılımcılara günde 5 seans olacak şekilde 10 gün süreyle toplamda 50 seans TMS uygulandı. Her seans yaklaşık 6 dakika sürdü, seans aralarında yaklaşık 50 dakika mola verildi. Uygulama esnasında katılımcıların ayak motor korteksi tespit edilerek ve 4 cm anterioruna TMS bobini yerleştirilerek mPFK ve ASK bölgelerine uyarım sağlanması hedeflendi. Aktif tedavi alan 16 kişiye %90 motor dinlenme eşiğinde, İTBS- 50 Hz protokolüyle 8,0 saniye aralıkla, 5,0 Hz 3 fazlı 10'ar patlamadan oluşan 40 dizi atım uygulandı, her seansta toplam 1200 atım (6000 atım/gün), tedavi sonunda 60.000 atım olacak şekilde uygulama yapıldı. Aktif tedavi uygulamasında Neuro-MS/D olarak adlandırılan TMS cihazı ve bu cihaza uyumlu daha derin dokulara nüfuz edebilen ve daha geniş bir kortikal alanı uyaraabilen çift koni koil kullanıldı. Çalışmada, plasebo tedavi gören 14 kişiye, AFEC-02-100-P modeli angulated figure-of-eight coil kullanılarak plasebo TMS uygulanmıştır. Her bir hasta için uygulama totalde 10 günde (hafta sonları hariç) tamamlandı. Hastaların mevcut farmakolojik tedavilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve tedavi süresince ilaç dozları sabit tutulmuştur. Bu yaklaşımla, tedavi etkilerinin mevcut tedavilerden bağımsız bir şekilde değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların güvenilirliğinin artırılması amaçlandı.

TMS seansları öncesinde, tedavi etkinliğini arttırması amacıyla, OKB belirtilerine yönelik kişiselleştirilmiş ve standardize edilmiş bir semptom provokasyon algoritması uygulandı. Çalışmanın başlangıcında (0. Hafta), bitiminde (2.hafta) ve TMS tedavisinin tamamlanmasının 2. Haftasında (4. Hafta) yapılan klinik kontrollerde her bir katılımcıyla çalışma başında planlanan ölçeklerle değerlendirme görüşmeleri yapıldı. Hastalığın şiddetini ve etkisini değerlendirmek için YBOKÖ, farklı belirti kümelerindeki semptomların şiddetini ölçmek için BOKÖ uygulandı. Depresyon ve anksiyete gibi OKB ile sıkça birlikte görülen diğer durumların değerlendirilmesinde ise HAM-D ve HAM-A ölçekleri kullanıldı. YBOKÖ toplam puanındaki %35 ve üzeri azalma yanıt kriteri olarak ve 12 puan ve altı remisyon kriteri olarak

belirlendi (108). Araştırmaya dahil olmayı kabul eden katılımcılardan 16'ü aktif tedavi, 14'ü plasebo grubunda çalışmaya katılmış olup, her iki gruptan da uygulamayı yarıda bırakan katılımcı olmamıştır, her bir gönüllü çalışmayı tamamlamıştır.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacıların bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi temel demografik bilgilerini ve klinik özelliklerini toplamak için kullandıkları standart bir araçtır. Bu form, araştırmanın bağımsız değişkenlerini belirlemeye yardımcı olur ve toplanan veriler, ilgili alanlarda kapsamlı analizler yapılmasına olanak tanır.

Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (YBOKÖ)

OKB semptomlarının değerlendirilmesi için kullanılan YBOKÖ, klinik pratikte önemli bir araçtır. Bu ölçek 1989 yılında Goodman ve arkadaşları sayesinde geliştirilmiş, OKB semptomlarının şiddetini ve türünü derecelendirmek, klinik seyrini ve tedavi etkinliğini izlemek amacıyla tasarlanmıştır (109). Bu ölçek, hastaların günlük yaşamlarında OKB belirtilerinin ne kadar zamanlarını aldığını, işlevselliklerini ne oranda etkilediğini, ne derece sıkıntı ve huzursuzluk verdiklerini, belirtilere karşı ne kadar direnç gösterilebildiğini ve belirtileri kontrol etme durumunu en düşük 0 en yüksek 4 şeklinde oluşturulmuş puanlama sistemi ile değerlendirir. YBOKÖ, obsesyon ve kompulsiyonları ayrı ayrı değerlendiren alt ölçekler içerir ve alt ölçekler için en yüksek 20 puan, toplamda ise en yüksek 40 puan alınabilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1993 yılında Karamustafalıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bu ölçek, OKB'nin tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynar (110).

Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (BOKÖ)

Abramowitz ve arkadaşları tarafından 2010 yılında geliştirilen BOKÖ, OKB semptomlarının şiddetini ölçmek için kullanılan bir öz-bildirim aracıdır. Bu ölçek, OKB'deki farklı belirti kümelerinin şiddetini değerlendiren ve

yapısal analizlerle doğrulanmış dört farklı obsesyon ve kompulsiyon boyutunu içermektedir. BOKÖ, her biri kendi içinde genel tanımları ve örnekleri içeren dört farklı obsesyon kompulsiyon belirti boyutunu değerlendirmekte ve toplam 20 maddeden oluşmaktadır (111). Bu ölçek, kirlilik ve bulaş, zarar görme veya yaralanma, kabul edilemez düşünceler ve simetri gibi dört ana belirti boyutunu içerir. BOKÖ'nün sorumluluk alt ölçeği, şüphe etme obsesyonları ve kontrol etme kompulsiyonlarının şiddetini ölçmek için kullanılır. Ölçek, belirtilerle geçirilen zaman, kaçınma, oluşan kaygı derecesi, işlevsellik ve kontrol zorluğu gibi parametrelerle belirtilerin şiddetini değerlendirir. Şafak ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışma, BOKÖ'nün Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini doğrulamıştır. Bu çalışma, ölçeğin OKB belirtilerinin şiddetini değerlendirmede etkili bir araç olduğunu göstermektedir (112).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D depresyonun şiddetini ve semptom dağılımını değerlendirmek için kullanılan standart bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek, psikiyatrik değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (113). Ölçek, hastanın depresyon durumunu objektif bir şekilde sınıflandırmak için tasarlanmıştır ve 17 maddenin her biri belirli semptomları temsil eder. Her madde, semptomun yokluğundan şiddetli varlığına kadar değişen bir puanlama sistemine sahiptir. Türkçe uyarlaması ve geçerlilik/güvenirlik çalışmaları Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmış olan bu ölçek, klinik ve araştırma ortamlarında önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. 17 puan ve üzeri genellikle klinik depresyonu işaret eder ve tedavi gerekliliğini gösterir (114).

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş ve anksiyete semptomlarının şiddetini ölçmek için kullanılan klinik bir araçtır (115). Ölçek,

hem psikolojik hem de somatik anksiyete belirtilerini kapsayan 14 maddeden oluşur ve her bir madde 0 (bulunmuyor) ile 4 (şiddetli) arasında derecelendirilir. Toplam puan 0 ile 56 arasında değişebilir ve 17'den düşük puanlar hafif anksiyete, 18-24 arası puanlar hafif ila orta derecede anksiyete, 25-30 arası puanlar ise orta ila şiddetli anksiyete olarak değerlendirilir. HAM-A, hem klinik hem de araştırma ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve zamanla farklı dillere çevrilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise 1996 yılında Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (116).

UYGULANAN TMS PROTOKOLLERİ

Derin TMS protokolü; özellikle ayak motor korteksinin lokalizasyonunu tespit ederek ve TMS bobinini bu bölgenin 4 cm önüne yerleştirerek, mPFK ve ASK'ya odaklanıldı. İME'nin %90'ında, iTBS kullanarak, 50 Hz frekansta, 8 saniye aralıklarla, 5 Hz'de üç fazlı ve her biri 10 patlamadan oluşan 40 dizi atım uygulandı. Aktif tedavi uygulamasında Neuro-MS/D olarak adlandırılan TMS cihazı ve bu cihaza uyumlu daha derin dokulara nüfuz edebilen ve daha geniş bir kortikal alanı uyatabilen çift konili koil kullanıldı. Plasebo tedavi alacak gruba aktif tedavi alan grupla aynı sürede tamamlanacak şekilde aynı atım frekansıyla oluşturulan protokol, AFEC-02-100-P modeli angulated figure-of-eight coil kullanılarak plasebo TMS uygulanmıştır.

Kişiselleştirilmiş Semptom Provokasyonu

Araştırmalar OKB semptomlarının tetiklenmesinin, özellikle beyin sağ hemisferindeki KSTK devrenin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (117). TMS etkinliği, uygulanan stimülasyonun özelliklerinin yanı sıra, hedeflenen beyin bölgelerindeki sinirsel aktivasyonun başlangıç durumuna da bağlıdır. Provokasyonla oluşturulan semptomlarının, beyindeki nöral devreleri etkileyerek sinir hücrelerinin modülasyonuna yol açtığı ve bu durumun, TMS uygulamasıyla nöral plastisitenin artırılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (118). Son çalışmalar, TMS seansları öncesinde OKB semptomlarına yönelik yapılan provokasyonun, tedavinin etkinliğini artırabileceğini göstermektedir (119) (120). Çalışmamızda da katılımcılara

seanslar öncesi semptomlarının arttıracak görseller veya yazıların tedaviyi daha etkin kılabilceği anlatıldı. Mevcut çalışmada, Maia ve arkadaşları tarafından önerilen provokasyon prosedürü bazı değişikliklerle kullanılmıştır (120). Tedaviye başlamadan önce hasta ile birlikte OKB semptomlarını tetikleyecek, kaygı düzeylerini arttıracak provokatif görsel/yazılar belirlendi. Kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulandıktan sonra hastalardan oluşan kaygı düzeyinin 0 (en düşük kaygı düzeyi)- 10 (en yüksek kaygı düzeyi) arasında derecelendirmesi istendi. Provokasyonda ulaşılmak istenen kaygı düzeyi 4-7 arasındadır. Eğer kaygı düzeyi 7'nin üzerinde olduğunda, TMS seansı, istenen kaygı düzeyine ulaşılan kadar durduruldu. Kaygı düzeyi 4'ün altına düştüğünde, provokasyon güncellenerek kaygı düzeyi yeniden 4 ile 7 arasına getirildi. Hastalara, provokasyon sırasında kaçınmaları gereken kompulsiyonlar hakkında bilgi verildi ve provokasyonun amacının tedavi etkinliğini artırmak olduğu açıklandı.

İSTATİKSEL ANALİZLER

SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilecektir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı skewness kurtosis değerlerine göre değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmada normal dağılım sağlandığında Independent Sample T testi ve normal dağılım sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler normal dağılım gösterdiğinde Pearson, normal dağılım göstermediğinde Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. iTBS'nin gruplar arasında etkinliğinin karşılaştırılmasında Repeated ANOVA testi kullanıldı ve OKB' nin başlangıç yaşı eş değişken olarak alındı. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma için OKB tanısı ile takip edilen toplam 46 kişi uygunluk açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 30 kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Bu katılımcılardan 16'sına derin bobin ile iTBS ve 14'üne plasebo TMS uygulanarak çalışma tamamlanmıştır. Çalışma süresince ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Aktif tedavi grubunda, mide bulantısı (n=1), uygulama sırasında kafa derisinde rahatsızlık hissi (n=4), baş ağrısı (n=3) ve halsizlik (n=2) gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir. Plasebo grubunda ise yalnızca halsizlik (n=2) bildirilmiştir.

Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Yaş, cinsiyet, medeni durum, istihdam durumu, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastalıkla ilgili tedavi sürelerinin incelendiği sosyodemografik verilerde gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Taklit TMS (n=14) n(%) Mean±SD	Derin TMS (n=16) n(%) Mean±SD	t/ χ^2	df	p
Yaş		33.29±13.47	40.19±12.73	1.442	28	0.160
Cinsiyet	Kadın	5 (%35.7)	7 (%43.8)	0.201	1	0.654
	Erkek	9 (%64.3)	9 (%56.3)			
Medeni durum	Bekar	9 (%64.3)	8 (%50)	0.621	1	0.431
	Evli	5 (%35.7)	8 (%50)			
Çalışma durumu	Çalışmıyor	11 (%78.6)	9 (%56.3)	1.674	1	0.196
	Çalışıyor	3 (%21.4)	7 (%43.8)			
Başlangıç yaşı (Yıl)		22.14±9.29	22.50±10.76	0.097	28	0.924
OKB Hastalık süresi		11.14±9.89	17.69±10.99	1.704	28	0.099
OKB Tedavisiz süre		5.39±5.94	7.36±7.63	0.778	28	0.443
OKB Düzenli tedavi süresi		1.10±2.57	0.50±0.44	0.921	28	0.365

TMS:Transkranyal Manyetik Stimulasyon, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk.

Katılımcıların özgeçmiş-soygeçmiş öyküsüne ilişkin veriler tablo 2’de gösterilmiş olup, gruplar arasında EKT öyküsü, TMS öyküsü, sigara-alkol-madde kullanımı ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların özgeçmiş-soygeçmiş öyküsüne ilişkin verilerin karşılaştırılması

		Taklit TMS (n=14) n(%) Mean±SD	Derin TMS (n=16) n(%) Mean±SD	t/ χ^2	df	p
EKT Öyküsü	Yok	13 (%92,9)	16 (%100)	1,182	1	0,227
	Var	1 (%7,1)	0			
TMS öyküsü	Yok	10 (%71,4)	11 (%68,8)	0,026	1	0,873
	Var	4 (%28,6)	5 (%31,3)			
Ailede Psikiyatri Öyküsü	yok	8 (%57,1)	12 (%75)	1,071	1	0,301
	Var	6 (%42,9)	4 (%25)			
Sigara kullanımı	Yok	10 (%71,4)	9 (%56,3)	0,741	1	0,389
	Var	4 (%28,6)	7 (%43,8)			
Alkol kullanımı	Yok	14 (%100)	14 (%87,5)	1,875	1	0,171
	Var	0	2 (%12,5)			
Madde kullanımı	Yok	14 (%100)	16 (%100)	-	-	-
	Var	0	0			

TMS:Transkranyal Manyetik Stimulasyon, EKT:Elektrokonvülsif tedavi

Katılımcıların kullandığı ilaç tedavilerine baktığımızda, taklit TMS grubunda sertralin kullanım dozu ortalaması 128.57 mg iken, derin TMS grubunda bu değer 135.71 mg olarak belirlendi. Fluoksetin kullanım dozu ortalaması taklit TMS grubunda 50 mg, derin TMS grubunda ise 60 mg olarak saptandı. Sitalopram için de taklit TMS grubunun ortalama dozu 50 mg, derin TMS grubunun ortalama dozu ise 60 mg'dı. Her iki grup için essitalopram kullanım dozu ortalaması 20 mg olarak tespit edildi. Taklit TMS grubunda paroksetin kullanılmazken, derin TMS grubunda paroksetin kullanım dozu

ortalaması 25 mg olarak belirlendi. Klomipramin kullanım dozu ise her iki grupta da ortalama 150 mg'dı. Taklit TMS grubunda fluvoksamin kullanılmazken, derin TMS grubunda fluvoksamin kullanım dozu ortalaması 300 mg'dı. Venlafaksin kullanım dozu ortalaması taklit TMS grubunda 225 mg, derin TMS grubunda ise 150 mg olarak belirlendi. Mirtazapin kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 45 mg, derin TMS grubunda ise 30 mg'dı. Aripiprazol kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 10.5 mg, derin TMS grubunda ise 10 mg'dı. Olanzapin kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 15 mg, derin TMS grubunda ise 10 mg'dı. Taklit TMS grubunda risperidon kullanılmazken, derin TMS grubunda risperidon kullanım dozu ortalaması 0.75 mg olarak saptandı. Taklit TMS grubunda amisülpirid kullanılmazken, derin TMS grubundaki ortalama amisülpirid dozunun 125 mg olduğu belirlendi. Ketiapin kullanımı taklit TMS grubunda ortalama 200 mg iken, derin TMS grubunda ketiapin kullanımına rastlanmadı. Ketiapin xr kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 300 mg iken, derin TMS grubunda ketiapinxr kullanımı tespit edilmedi. Lamotrijin kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 100 mg, derin TMS grubunda ise 100 mg'dı. Klonazepam kullanım dozu taklit TMS grubunda ortalama 1 mg, derin TMS grubunda ise kullanılmadığı belirlendi. Gruplar arası antidepresan dozlar karşılaştırılırken fluoksetin cinsinde eşdeğer doz hesaplaması yapıldı (121). Gruplar arası antipsikotik dozlar karşılaştırılırken olanzapin cinsinde eşdeğer doz hesaplaması yapıldı (122). Hastaların kullandığı antidepresanların fluoksetin eşdeğer dozları, antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozları ve kullandıkları diğer grup ilaçlar tablo 3'te gösterilmiş olup, ilaç kullanımı açısından gruplar arası fark saptanmamıştır (tablo 3).

Tablo 3. Hastaların kullandığı ilaçlar ve dozlar

İlaçlar	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD	u/t	df	p
Antidepresan*	64,18±31,84	69,46±25,50	- 0,504	28	0,618
Antipsikotik**	15.41±17.97	5.06± 6.79	5		0.857
Lamotrijin	100±0	100±0			
Klonazepam	1±0	-	-	-	

*: Fluoksetin eşdeğer doz, **: Olanzapin eşdeğer doz

Katılımcıların her birine tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedaviden 2 hafta sonraki zaman noktalarında çalışma başında belirlediğimiz klinik değerlendirme ölçekleri (YBOKÖ, BOKÖ, HAM-D, HAM-A) uygulandı. Tedaviye yanıt ve remisyon kriterleri, tedavinin başarısını ölçmek için kullanıldı. Bu kriterlere göre tedavi bitiminde (2. hafta) OKB için yanıt oranı aktif TBS grubunda %43,7 (16'da 7) ve sahte TBS grubunda %50 (14'te 7), remisyon oranı ise aktif TBS grubunda %6,25 (16'da 1) ve sahte TBS grubunda %7,14 (14'te 1) idi. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra kontrolde (4. hafta) OKB için yanıt oranı aktif TBS grubunda %62,5 (16'da 10) ve sahte TBS grubunda %28,5 (14'te 4), remisyon oranı ise aktif TBS grubunda %31,25 (16'da 5) ve sahte TBS grubunda %7,14 (14'te 1) idi.

Tedavi başlangıcı ile tedaviden 2 hafta sonraki zaman noktası arasındaki YBOKÖ puan farkının değişkenlerle ilişkisini değerlendirebilmek için YBOKÖ fark ve değişkenler arasında korelasyon analizi yapıldı. Aktif tedavi alan grupta fark ve başlangıç yaşı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken; yaş, hastalık süresi, hastanın tedavisiz kaldığı süre ve tedavi öncesi YBOKÖ puanıyla anlamlı korelasyon saptanmadı. Taklit TMS alan grupta yaş ile negatif korelasyon saptandı; ancak başlangıç yaşı, hastalık süresi hastanın tedavisiz kaldığı süre ve tedavi öncesi YBOKÖ puanıyla anlamlı korelasyon bulunmadı (tablo 4).

Tablo 4. Tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta sonra bakılan YBOKÖ puanlarının farkı ile klinik değişkenler arasındaki korelasyonlar

Gruplar	Başlangıç yaşı		Yaş		Hastalık süresi (yıl cinsinden)		Tedavisiz kaldığı süre (yıl cinsinden)		YBOKÖ obs Tedavi öncesi Toplam puan	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Taklit TMS grubundaki puan Farkı	-,478	,084	-,534*	,049	-,278	,336	-,047	,873	,158	,589
Aktif TMS grubundaki puan farkı	,554*	,026	,152	,573	-,383	,143	-,421	,104	,245	,361

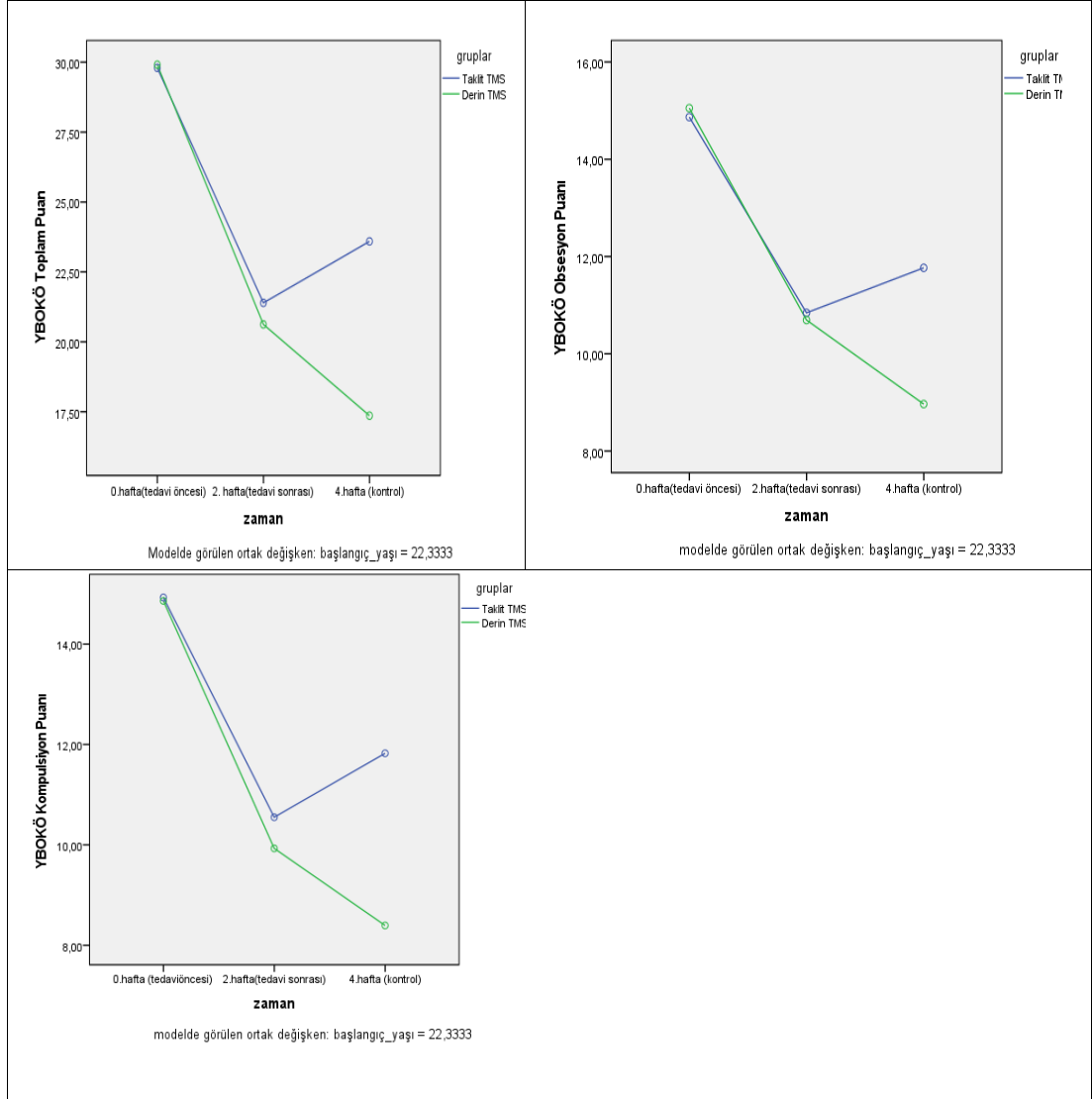
Aktif ve taklit tedavi gruplarında Y-BOKÖ puan değişiklikleri tablo 5’te gösterilmiştir. Değişikliklerin gruplar arası farkları farklarına herhangi bir eş değişken olmadan bakıldıktan sonra, başlangıç yaşının ile aktif tedavi alan hastaların tedavi yanıtında pozitif korelasyon saptanması nedeniyle bu değişken tedavinin etkisini değerlendirmek ve plasebonun etkisi ile karşılaştırmak amacı ile yapılan tekrarlayan ANOVA ölçümlerine eş değişken olarak katılmıştır (tablo 5).

Y- BOKÖ toplam puanının zamana bağlı değişiminde gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulundu. Başlangıç yaşı ortak değişken alınarak sabitlendiğinde bu anlamlılığın arttığını belirledik. Y-BOKÖ obsesyon ve Y-BOKÖ kompulsiyon puanlarının zaman bağlı değişimde gruplar arasında anlamlı fark yoktu, ancak başlangıç yaşıyla değerlendirdiğimizde anlamlılık oluştu (tablo 5). Aktif ve taklit tedavi alan gruplarda, YBOKÖ toplam ve alt ölçeklerdeki puan değişimleri Şekil 4’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Y-BOKÖ puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Y-BOKÖ Toplam		Y-BOKÖ obsesyon		Y-BOKÖ kompulsiyon	
	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD
TÖ	29,79±4,56	29,94±4,50	14,86±2,21	15,06±2,38	14,93±2,65	14,88±2,39
TS	21,29±7,91	20,63±7,01	10,79±4,34	10,69±4,17	10,50±4,05	9,94±3,92
Kontrol	23,50±8,87	17,31±8,72	11,71±4,81	8,94±4,73	11,79±4,17	8,38±4,18
Zaman x Grup	F(2,28)=3,49 p=0.037 ηp2=0.12		F(2,28)=2,62 p=0.096 ηp2=0.11		F(2,28)=3,09 P=0,054 ηp2=0.07	
Zaman x Grup x Başlangıç yaşı	F(2,28)=4,19 p=0.005 ηp2=0.21		F(2,28)=3,08 p=0.035 ηp2=0.19		F(2,28)=3,63 P=0,011 ηp2=0.15	

TMS: Transkranyal Manyetik Stimulasyon, Y-BOKÖ: Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği

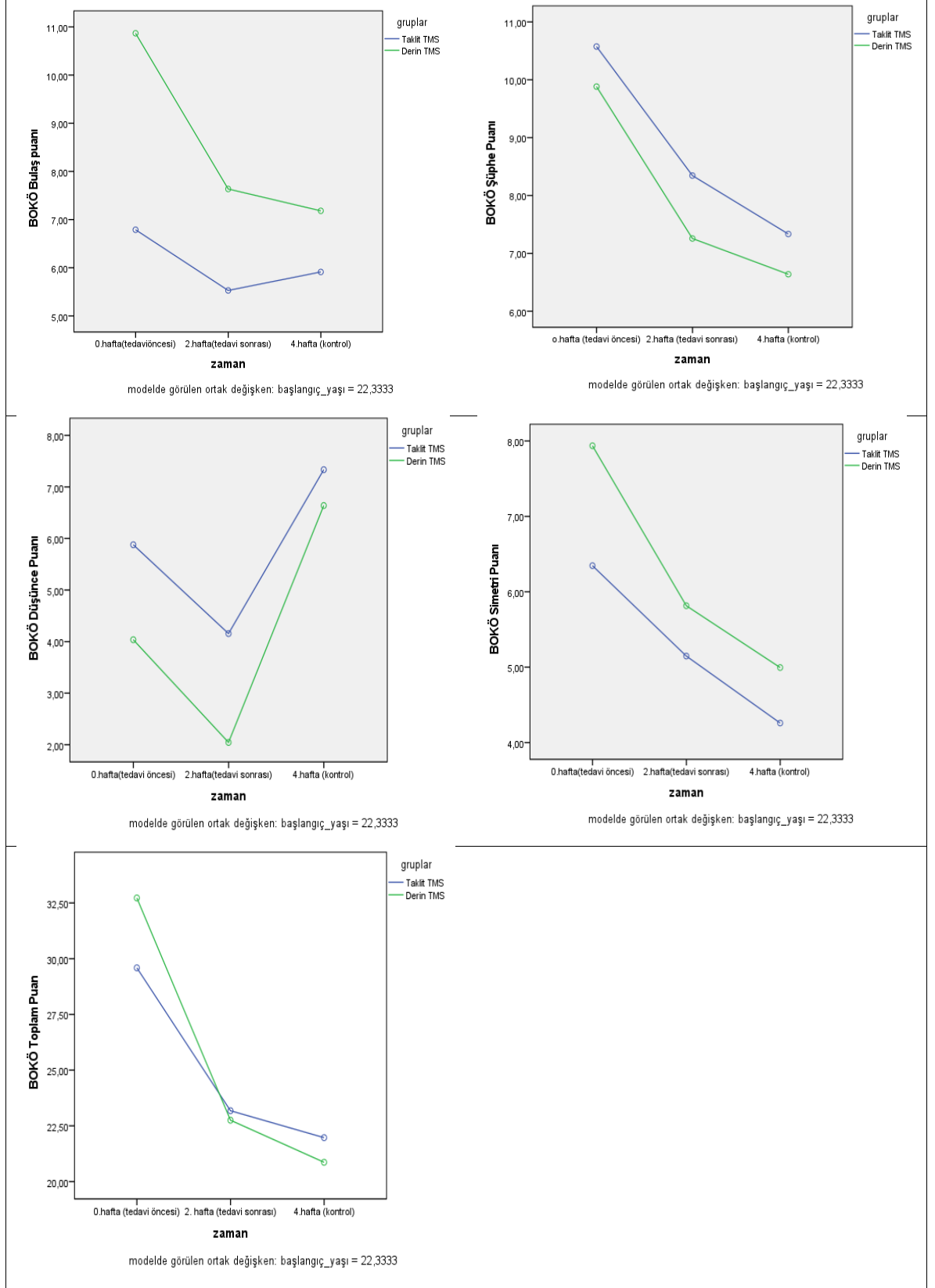


Şekil 3. Aktif ve taklit TMS gruplarında Y-BOKÖ skorlarındaki değişimler

BOKÖ toplam puanında gruplar arası zamana bağlı değişiklikte anlamlı fark yoktu. BOKÖ'nün alt ölçekleri olan bulaş, şüphe, düşünce ve simetri puanlarında da zamana bağlı değişikliğin gruplar arasında anlamlı farkı yoktu. Başlangıç yaşı ortak değişken alınarak sabitlendiğinde iki grup arasında şüphe, düşünce, simetri alt ölçeklerde ve toplam puanda anlamlı farklılık saptanmazken bulaş alt ölçeğinde anlamlılık ortaya çıktı (tablo 6). Aktif ve taklit tedavi alan gruplarda oluşan BOKÖ toplam ve alt ölçeklerindeki puan değişimleri şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6. BOKÖ puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

		TÖ	TS	Kontrol	Zaman x Grup	Zaman x Grup x Başlangıç yaşı
BOKÖ bulaş	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	6,78±5,65	5,50±5,16	5,86±6,14	F(2,28)=3,05 p=0.069 ηp2=0.04	F(2,28)=4,30 p=0.009 ηp2=0.12
	Derin TMS (n=16) Mean±SD	10,88±6,61	7,63±6,15	7,19±6,51		
BOKÖ şüphe	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	10,50±7,49	8,29±6,02	7,29±6,06	F(2,28)=0,05 p=0.928 ηp2=0.01	F(2,28)=0,28 p=0.888 ηp2=0.01
	Derin TMS (n=16) Mean±SD	9,88±7,37	7,25±6,10	6,63±6,13		
BOKÖ Düşünce	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	5,86±8,42	4,14±6,29	7,29±6,06	F(2,28)=0,17 P=0,734 ηp2=0.05	F(2,28)=0,11 P=0,927 ηp2=0.05
	Derin TMS (n=16) Mean±SD	4,06±5,87	2,06±3,34	6,63±6,13		
BOKÖ simetri	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	6,36±7,03	5,14±6,33	4,29±5,17	F(2,28)=0,22 p=0.805 ηp2=0.03	F(2,28)=0,21 p=0.931 ηp2=0.03
	Derin TMS (n=16) Mean±SD	7,94±7,06	5,81±5,87	5,00±5,99		
BOKÖ toplam	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	29,50±12,62	23,07±13,81	21,86±14,87	F(2,28)=1,07 P=0,349 ηp2=0.00	F(2,28)=0,73 P=0,576 ηp2=0.01
	Derin TMS (n=16) Mean±SD	32,75±13,81	22,75±14,01	20,88±14,91		



Şekil 4. Aktif ve taklit TMS gruplarında BOKÖ skorlarındaki değişimler

HAM-D ve HAM-A puanlarında gruplar arasında zamana bağlı değişiklikte anlamlı fark yoktu (tablo 7).

Tablo 7. HAM-D ve HAM-A puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	HAM-D		HAM-A	
	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD	Taklit TMS (n=14) Mean±SD	Derin TMS (n=16) Mean±SD
TÖ	6,43±4,28	5,63±3,32	9,71±3,27	7,38±3,98
TS	4,71±3,79	4,31±3,18	7,64±4,80	7,06±3,91
Kontrol	6,07±3,79	5,00±3,16	8,14±4,33	5,81±4,00
Zaman x Grup	F(2,28)=0,24 p=0,787 ηp2=0.01		F(2,28)=1,27 p=0,288 ηp2=0.04	

TARTIŞMA

Son yıllarda OKB tedavisi için farklı nöral hedeflerle TMS protokolleri incelenmiştir. Uygulanan bazı protokoller OKB hastaları için etkili ve güvenli bulunmuş olsa da OKB tedavisinde yalnızca singulat korteksin hedeflendiği derin TMS uygulaması için FDA onayı bulunmaktadır (123). Ancak klinik uygulamada hangi protokolün önerilmesi gerektiği konusunda hala net bir fikir birliği bulunmamaktadır. TMS'nin farklı beyin bölge hedeflerinde uygulanmasının mantığı etki mekanizmasıyla da ilişkilidir. TMS, hedeflenen alan üzerinde uyarıcı bir etki (yüksek frekanslı rTMS veya iTBS protokolleri yoluyla) veya inhibe edici bir etki (düşük frekanslı rTMS veya cTBS protokolleri yoluyla) sağlayarak sinir ağlarını modüle edebilir. Çalışmalarda özellikle OKB patofizyolojisinde rol oynayan kortiko-striatal halkalar hedeflenerek, TMS'nin nöromodülasyon etkisiyle bu bölgelerde akut ve uzun vadeli değişiklikler oluşturulması amaçlanmıştır (16). mPFK ve ASK bölgeleri OKB tedavisi için son dönemde yapılan TMS çalışmalarında sıklıkla hedeflenen bölgelerden

olmuştur. Bu bölgelere uygulanan TMS etkinliğinin değerlendirilmesi, mPFK ve ASK bölgelerine ulaşabilen derin TMS bobinlerinin klinik kullanıma girmesi ile mümkün olmuştur. ASK, OKB’de tanımlanan hiperaktif kortiko-striatal kortikal-talamik döngünün önemli bir noktasıdır (34). Ek olarak, ASK'nin, düşünce, motivasyon ve duygunun hareketle bütünleştirilmesi, bir hareket gerçekleşmeden önce tepki seçimi, hata izleme ve bilişsel çatışmaların düzenlenmesi gibi OKB'de bozulan bir dizi süreçte yer aldığı bilinmektedir (5). mPFK bölgesi ise dış veya iç tetikleyiciler tarafından ortaya çıkarılan ve başlatıldığında otomatik olarak tamamlanabilen ardışık, tekrarlayıcı, motor veya bilişsel davranışları sürdürme ve sonlandırma görevleriyle (bir motor planının başarıyla tamamlandığı hissi) ilişkili bir bölgedir. OKB patofizyolojisinde önemli ölçüde rol oynadığı düşünülmektedir (16). Bu nedenlerle şimdiki çalışmada da çift konili bobin ile mPFK ve ASK bölgeleri hedeflenerek iTBS uygulaması yapılmıştır.

Literatürde mPFK ve ASK bölgelerine uygulanan TMS'nin OKB tedavisindeki etkinliğini araştıran 8 çalışma bulunmaktadır bunlardan 3'ü sahte kontrollü çalışma, 4'ü açık etiketli çalışma, 1 tanesi de vaka çalışmasıdır. Bildiğimiz kadarıyla mPFK ve ASK hedefleyen derin koil ile yapılmış çalışmalardan yalnızca bir çalışmada (vaka serisi çalışması) iTBS protokolü kullanılmıştır (106). Roth ve arkadaşlarının yapmış olduğu açık etiketli, veri toplama çalışmasında H7 bobin bulunan 22 merkezden tedavi bilgisi ve sonuç verileri toplanarak OKB için 20 Hz frekansla uygulanan dTMS etkinliği araştırılmış, 29 seans sonunda %72,6'lık bir ilk yanıt oranı ve hastaların %52,4'ündeki tedavi yanıtının 1 aydan uzun süre devam ettiği gözlemlenmiştir (90). Reddy ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu açık etiketli çalışmada da H7 bobinle mPFK ve ASK bölgelerine 2 hafta boyunca 10 seans 20 Hz dTMS uygulanması sonrasında OKB semptomlarında anlamlı iyileşme kaydedilmiştir (91). Arıkan ve arkadaşlarının 29 OKB hastası ile yapmış olduğu retrospektif çalışmada da 20 Hz'de H7 bobinle mPFK ve ASK bölgelerine 30 seans TMS uygulanan 29 hastanın tamamı dTMS müdahalesine Y-BOKÖ puanlarında en az %35 azalma göstererek yanıt verdiği belirtilmiştir (92). İkawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir vaka serisi çalışmasında da mPFK ve ASK

bölgeleri H7 bobin ile hedeflenmiş, 26 hasta ile yapılmış bu vaka serisinde 30 dTMS seansından sonra yanıt verenlerin yüzdesi %53,9 olarak bulunmuştur (93). Carmi ve arkadaşlarının çift kör kontrollü çalışmasında da H7 bobinini kullanarak mPFK ve ASK bölgelerine beş hafta boyunca çift kör bir şekilde 20 Hz (yüksek frekanslı), 1 Hz (düşük frekanslı) veya plasebo tedavi vererek yapılan bir çalışmada, 20Hz-dTMS uygulamasının OKB semptomlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (94). 11 merkezde 99 OKB hastası ile randomize çift kör kontrollü yapılan bir çalışmada; aktif tedavi alacak gruba H7 bobinini kullanarak mPFK ve ASK bölgelerine, % 100 motor dinlenme eşiğinde 20 Hz-dTMS 6 hafta boyunca günde 1 seans olacak şekilde uygulanmış, taklit tedavi alan gruba da aynı sürelerde plasebo bobin ile TMS uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonuçları uygulanan tedavinin plasebo tedaviden anlamlı düzeyde üstün olduğunu gösterilmiştir (12). Carmi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çok merkezli çalışma sonrasında 2018 yılında derin TMS'nin OKB'de kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır (88). FDA tarafından onaylanmış olan bu protokol mPFK ve ASK bölgelerinde 20 Hz dTMS, İME'nin %100'ü, 2 saniyelik 50 tren, trenler arası 20 saniye aralık, seans başına 2000 darbeden oluşmaktadır. Bu protokole göre seanslar yaklaşık 20 dakika sürmekte ve tedavi günde bir seans uygulamayla 6 haftada tamamlanan 30 dTMS seansından oluşmaktadır. Bu noktaya kadar bahsedilen çalışmalarda da dTMS tedavileri günde 1 seanstan fazla uygulanmamıştır. Literatürde günde tek seanstan fazla tedavi kullanan yeni hrTMS (hızlandırılmış TMS), tedavi süresini kısalttığı ve semptomlarda daha hızlı iyileşmeyi sağladığı öne sürülmüştür (95) (96). Günde birden fazla TMS seansı (tekrarlayan veya teta patlaması stimülasyonu) ile yapılmış çalışmaları içeren sistemik inceleme ve meta-analizlerde, hrTMS'nin etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (95) (96). Özer ve arkadaşları tarafından 2024 yılında dirençli OKB hastalarında hızlandırılmış dTMS etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, çift konili bobinle mPFK ve ASK bölgeleri hedeflenerek, %110 İME'nde, 20 Hz dTMS uygulanmıştır. Bu şekilde hastalara günde 2 seans olacak şekilde 3 hafta boyunca toplam 30 seans tedavi verilmiştir. Hastalara her seans öncesinde kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulanmış, tedaviden önce (0. hafta)

ve tedavinin sonunda (3. hafta), hastaların OKB semptomları değerlendirilmiştir. Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası ölçek puanlarındaki azalma açısından karşılaştırıldığında derin TMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (13). Özer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma, FDA onaylı tedaviye dirençli OKB protokolünde belirtilen 6 haftanın, daha yoğun tedavi ile kısaltılabileceği ve böylece OKB semptomlarında daha erken iyileşme sağlanabileceğini göstermesi nedeniyle önemlidir. 2023 yılında tedaviye dirençli değerlendirilen 2 OKB hastasıyla yapılmış vaka çalışmasında H-7 koil ile mPFK ve ASK hedeflenerek 5 gün boyunca günde 5 seans hızlandırılmış iTBS uygulanmıştır. Hastalara her seans öncesinde kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu uygulanmıştır. Hastaların OKB semptomları tedavi başında (0.hafta), sonunda (1.hafta) ve kontrollerde (çalışmanın 2., 3. ve 5. Haftası) YBOKÖ ile değerlendirilmiştir. Tedavi bitiminde YBOKÖ puanlarında sırasıyla %40 ve %35 oranında azalma ile vakaların ikisinde de tedavi yanıtı görülmüştür. Vaka 1’de, çalışmanın 3. Haftasında YBOKÖ skorunun 31’e yükselerek OKB semptomlarının tedavi öncesine gerilediği, vaka 2’de ise çalışmanın 3. ve 5. haftasındaki takiplerde de iyileşmenin sürdürüldüğü belirtilmiştir (106). TBS protokolü, geleneksel bir rTMS protokolüne kıyasla daha yüksek frekansta uyarı vermesi, seans süresinin daha kısa olması avantajlarıyla tedavinin daha yoğun (günde 5 seans veya daha fazla) uygulanabilmesini mümkün kılmaktadır (16). Bu durumun klinikte TMS kullanımını kolaylaştırabileceği ve TMS tedavisine hasta uyumunu arttırabileceği düşünülmektedir (17). Literatürde sadece birkaç çalışma TBS ve hızlandırılmış protokollerin OKB hastaları üzerindeki etkisini araştırmıştır. TBS’nin OKB tedavisindeki etkinliğini araştırmış 9 çalışma bulunmaktadır. Bunlardan 6’sı sahte kontrollü çalışma, 1 tanesi de açık etiketli çalışma, 2’si vaka çalışmasıdır. Bu çalışmalardan 5 tanesi hızlandırılmış (günde birden fazla seans) olarak uygulanmıştır. Hızlandırılmış uygulanan çalışmalar arasında, Williams ve arkadaşlarının cTBS protokolü uyguladığı açık etiketli çalışmasında ve Reddy ve arkadaşlarının iTBS protokolü uyguladığı vaka serisi çalışmasında, sırasıyla günde 10 ve 5 seans olarak uygulayarak yoğun hızlandırılmış TMS'nin etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir. TBS’nin OKB tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalardan yalnızca Reddy ve

arkadaşlarının yapmış olduğu vaka çalışmasında mPFC ve ASK hedefleyen derin koil kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde mPFC ve ASK bölgelerini hedefleyen hızlandırılmış iTBS'nin OKB tedavisinde etkinliğini değerlendiren sahte kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

2021 yılında OKB hastalarıyla yapılan sahte kontrollü bir çalışmada OFK bölgesine, %80 İME'de günde 2 kere olmak üzere toplam 10 seans cTBS uygulanmıştır. OKB semptomları tedavi öncesi (0.hafta), tedavi bitiminde (1.hafta) ve kontrolde (3.hafta) değerlendirilmiştir. Aktif TBS grubunda OKB için yanıt oranının %16,6 ve sahte TBS grubunda %6,66 olduğu, 2 grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (100). Lui ve arkadaşları tarafından 2021 yılında tedaviye dirençli 28 OKB hastasıyla yapılan sahte kontrollü bir çalışmada B-65 bobin ile OFK bölgesine, %80 İME'de günde 2 kere toplam 20 seans cTBS uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta (0.hafta), tedavi bitiminde (2.hafta) ve kontrolde (6. Hafta) YBOKÖ ile değerlendirilmiştir. Çalışmada cTBS protokolüyle uygulanan TMS'nin obsesif belirtilerin tedavisinde plasebo tedaviye üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir (101). 2019 yılında randomize çapraz geçişli bir pilot çalışmada 10 OKB hastası dahil edilerek günde 1 seans 1 ay boyunca toplam 20 seans olacak şekilde %80 İME de sekiz koil ile sol DLPPFK hedeflenerek iTBS uygulanmış ve hastalar tedavi öncesi, tedavi bitiminde (T0), 1 ay sonrasında (T1), 3 ay sonrasında (T3) ve 6 ay sonrasında (T6) klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları aktif tedavi alan hastaların T1 zaman noktasında OKB semptomlarında iyileşme gözleendiği, 4 hastanın T3 zaman noktasına kadar bu iyileşmeyi sürdürdüğü saptanmıştır. T6 zaman noktasındaki klinik ve elektrofizyolojik değerlerin ise tedavi öncesi noktaya döndüğü belirtilmiştir (102). 2024 yılında yapılmış bir vaka çalışmasında da postpartum OKB hastasına 2 haftalık kombine iTBS ve cTBS tedavisi uygulanmış. Tedavide 5 seans iTBS 5 seans cTBS uygulanmış, her gün bir seans olacak şekilde 10 günde tedavi tamamlanmıştır. İlk olarak %60 İME ile sol-DLPPFK bölgesine iTBS protokolü sonrasında aynı İME'de sağ-DLPPFK bölgesinde cTBS uygulanmıştır. Hastanın başlangıçtaki YBOKÖ, HAM-D, HAM-A ölçek puanları sırasıyla 21, 9, 17 olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası birincil sonuçlarda YBOKÖ puanı 6, HAM-D puanı 2, HAM-A puanı ise

4 olarak değerlendirilmiştir. YBOKÖ'de %71'lik azalma ile uygulanan protokollerin OKB tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (103). 7 OKB hastasıyla yapılan vaka serisi çalışmasında da %90 İME'de DLPFC hedeflenerek ardışık 5 gün, günde 10 seans (18.000 atım/gün) olarak cTBS uygulanmış, çalışmanın 7., 14., 21. ve 28. günlerinde klinik değerlendirme yapılmıştır. Birincil sonuç zaman noktasında (14.gün) tedavi yanıt oranı %57, herhangi bir zaman noktasındaki yanıt oranı %71 olarak belirtilmiştir. Çalışmada, uygulanan protokolün OKB semptomlarının tedavisinde kısa tedavi süresinde etkili olabileceği gösterilmiştir (107).

Bu çalışmanın 2 hipotezi bulunmaktadır. İlki derin koil ile mPFK ve ASK bölgelerine günde 5 seans, toplam 50 seans hızlandırılmış olarak uygulanan iTBS'nin OKB'de tedavi edici etkisinin olabileceği, diğeri ise yoğun uygulanan seanslarla OKB semptomlarında daha erken iyileşme sağlanabileceği dolayısıyla OKB semptomlarındaki azalmanın tedavi bitiminde yani 2 hafta gibi bir sürede ortaya çıkabileceğiydi. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma tedaviye yanıtız OKB hastalarında mPFK ve ASK bölgelerine uygulanan hızlandırılmış iTBS etkinliğini değerlendiren, çift kör randomize sahte kontrollü yürütölmüş ilk çalışmadır.

Geçmişte mPFK ve ASK bölgelere 20 Hz dTMS uygulayarak yapılan çalışmalarda uygulanan protokoller OKB semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak 25 dakika süren geleneksel rTMS, 20 Hz protokolüyle günde 1 seans olacak şekilde 6 haftalık tedavi planlanmıştır (12) (94). Yakın tarihli başka bir çalışmada ise yine aynı bölgeye 25 dakika süren rTMS, 20 Hz protokolüyle günde 2 seans olacak şekilde 3 haftalık tedavi planlanmıştır (13). Bu çalışmada tedavi yaklaşık 6 dakika süren iTBS protokolüyle günde 5 seans olacak şekilde 10 günde tamamlandı. Tedavi bitiminde (2.hafta) her iki grupta da tedavi yanıtı vardı (aktif tedavi grubunun 7/16'sında, plasebo grubun 7/14'ünde), ancak aktif tedavinin plaseboya üstünlüğü görülmemiştir. Tedavi bitiminde 2. hafta sonraki takipte (çalışmanın 4.haftası) aktif tedavi grubu ve plasebo grubu arasında anlamlı fark görölmüştür. Bu çalışmanın bulguları iTBS tedavisi daha yoğun verilse dahi nöroprotektif etkilerin oluşması için 2 haftanın yeterli bir süre olmadığını

göstermektedir. Plasebo grubunun tedavi bitimindeki görece yüksek olan yanıt oranı, iTBS'nin hızlandırılmış (günde 5 seans) olarak uygulanmasıyla oluşan sık klinik temas ile ilişkilendirilebilir.

TBS'nin OKB tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalardan yalnızca Reddy ve arkadaşlarının 2 OKB hastası ile yapmış olduğu vaka çalışmasında mPFK ve ASK hedefleyen derin koil kullanılmıştır. Bu vaka çalışmasında 50 Hz-iTBS günde 5 seans olarak toplam 25 seans uygulanmıştır (106). Mevcut çalışmada da hastalara benzer protokol uygulanmıştır, fakat farklı olarak tedavi 50 seansa kadar sürdürülmüştür. Tedavinin tamamlandığı noktada aktif tedavi grubunun %43,7'si (7/16 hasta), taklit tedavi grubunun %50'si (7/14 hasta) tedavi yanıt kriterlerini karşılamıştır. Vaka çalışmasında görülen tedavi yanıtı mevcut çalışmayla benzer görülmektedir. Ancak şimdiki çalışmada kısa sürede ortaya çıkan bu tedavi yanıtının plasebo etki ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavi bitiminden 2 hafta sonra (çalışmanın 4. Haftasında) aktif tedavinin plaseboya üstünlüğü belirtilmiştir.

Literatürde cTBS uygulanmasının OKB belirtileri üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Lui ve ark. (101) , Dutta ve ark. (100) Tarafından yapılan bu çalışmalarda OFK bölgesi hedeflenerek, %80 İME'de sırasıyla kelebek ve sekiz şekilli bobin kullanılmıştır. Bu çalışmada %90 İME'de, mPFK ve ASK bölgelerine kortikal uyarıcı etkili iTBS protokolü uygulanmıştır, tedavi öncesi yapılmış olan kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu müdahalesi de tedavi etkinliğini arttırmış olabilir, bildiğimiz kadarıyla bu çalışmalarda semptom müdahalesi yapılmamıştır. Bu durum hedeflenen bölge ve protokol farklılığı ile ilişkilendirilebilir ancak bu alanda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır, farklı hedef bölgeleri ve protokollerle yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, yoğun uygulanan iTBS seanslarıyla OKB semptomlarında daha kısa sürede iyileşme sağlanamamıştır. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ise, 5 gün boyunca günde 10 seans iTBS uygulamasının depresif semptomlarda azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, depresyon hastalarında yoğun iTBS

uygulamasının tedavi etkilerinin daha kısa sürede ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (105). TMS'nin, OKB ve depresyon tedavisinde benzer nörobiyolojik mekanizmalarla etki ettiği düşünülse de altta yatan hastalık patofizyolojisiyle de ilişki olarak bazı farklılıklardan bahsetmek mümkündür. OKB semptomlarını azaltıcı etkisinin, beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantının düzenlenmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. fMRI (Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) çalışmaları, rTMS sonrasında YBOCS puanlarındaki azalmanın, artmış kortiko-striatal bağlantının azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (124). Depresyon hastalarında, dmPFK'den (dorsomedial prefrontal korteks) putamen ve talamusa olan düşük başlangıç bağlantısının, tedaviye daha iyi yanıtı öngördüğü bulunmuş ve frontal-striatal-talamik bağlantıda gözlenen artışın derecesi, semptomatik iyileşme ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmanın bulguları, dmPFK'ye uygulanan rTMS'nin hem MDB hem de OKB'de benzer bir KSTK yolağı hedefleyerek terapötik etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu etkiler MDB'de patolojik olarak düşük KSTK bağlantısını güçlendirme, OKB'de ise patolojik olarak yüksek KSTK bağlantısını azaltma gibi zıt mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (125). Bu çalışmada, tedavi etkisinin ortaya çıkış süresinin depresyon hastalarında hızlandırılmış iTBS ile yapılan çalışmadan (105) farklı olması, TMS'nin etki mekanizması benzer olsa da çeşitli hastalıklarda, hastalık patogeneziyle de ilişkili olarak farklı etkiler oluşturmasıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca OKB hastalarında hastalığın doğası gereği oluşan yerleşik davranışsal alışkanlıkların kırılması ve yerine yeni davranışların öğrenilmesi zaman alabilir. Bu durum, farmakolojik tedaviler ve TMS'nin terapötik etkilerinin klinik sonuçlara yansımaları geciktirebilir (126) (127). Hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek frekanslı uyarımın fizyolojik etkileri değerlendirilmiş ve uyarımdan 3 gün sonra hipokampüsteki BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. BDNF ile depresyonun patofizyolojisi arasındaki güçlü bağlantılar, rTMS'nin depresif bireylerde BDNF seviyeleri üzerindeki etkisine olan ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır (128). Depresyon hastalarında iTBS ile oluşan erken iyileşme, BDNF seviyelerindeki hızlı artışla da ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu, OKB'de hastalık başlangıç yaşının TMS tedavisine verilen yanıtla ilişki göstermesidir. iTBS'nin tedavi etkinliğinde hastalık başlangıç yaşının etkisini daha iyi anlamak için gelecekte bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki çalışmanın fonksiyonel beyin görüntülemesi ile desteklenmemiş olmasıdır. Bu nedenle semptom provokasyonu ile oluşması beklenen beyin aktivitesi kontrol edilememiştir. Aynı nedenle uyarımı hedeflenen mPFK ve ASK bölgelerinin ne ölçüde uyarıldığı net olarak belirlenmemiştir. Bir diğer önemli kısıtlılık uzun takip sürelerinin olmaması olabilir. Bu sınırlama nedeniyle iTBS'nin tedavi etkisinin uzun vadede ne kadar sürdürülebilir olduğu veya geç dönemde ortaya çıkabilecek olan terapötik etkileri değerlendirilememiştir.

Bu çalışmanın bulguları, çift konili koil ile mPFK ve ASK bölgelerine hızlandırılmış olarak 2 hafta süreyle (günde 5 seans toplam 50 seans) iTBS uygulamasının tedaviye yanıtız OKB hastaların için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir. Ancak yoğun uygulanan seanslar iTBS'nin tedavi edici etkisinin oluşma süresini kısaltmamış, iTBS'nin plaseboya üstünlüğü tedavi bitiminde (çalışmanın 2.haftasında) değil, kontrollerde (çalışmanın 4.haftasında) oluşmuştur.

KAYNAKÇA

1. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (18.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2023.*
2. Karamustafaloğlu KO. *Temel ve Klinik Psikiyatri, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2018;379-396.*
3. Stein DJ. *Neurobiology of the obsessive--compulsive spectrum disorders. 2000 Biological Psychiatry 47,296--304.*
4. Hou JM, Zhao M, Zhang W, Song LH, Wu WJ, Wang J, Zhou DQ, et al. *Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. J Psychiatry Neuroscience 2014;39(5), 304-11.*
5. 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. Journal of Neural Transmission 2012;119, 14.*

6. **Tükel R, Demet M, Topçuoğlu V. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. *Anksiyete Bozuklukları (Eds R Tükel, T Alkın). 2006:277-298.***
7. **Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *The Journal of clinical psychiatry. 1994.***
8. **Tükel R. Dirençli obsesif kompulsif bozukluğun tedavisi. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler. 2014;4:249-259.***
9. **Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet. 1985;325(8437):1106-1107.***
10. **Bolu A, Erdem M, Öznur T. Transkranyal manyetik stimülasyonun psikiyatride tanısal amaçlı kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2013;5(4):378- 387.***
11. **Lontis ER, Voigt M, and Struijk JJ, "Focality Assessment in Transcranial Magnetic Stimulation With Double and Cone Coils," *Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 23, no. 5, pp. 463--472, 2006.***
12. **L. Carmi, A. Tendler, A. Bystritsky, E. Hollander, D.M. Blumberger, J. Daskalakis, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-control.**
13. **Ozer U, Yucens B, Tumkaya S. Efficacy of accelerated deep transcranial magnetic stimulation with double cone coil in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research, 2024:171, 325-331.***
14. **Zhong G, Yang Z, Jiang T. Precise modulation strategies for transcranial magnetic stimulation: advances and future directions. *Neuroscience bulletin. 2021;1-17.***
15. **Mahoney III JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ, Rezai AR, Krinke L. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. *Journal of the neurological sciences. 2020;418, 117149.***
16. **Grassi G, Moradei C, Cecchelli C. Will transcranial magnetic stimulation improve the treatment of obsessive-compulsive disorder? A systematic review and meta-analysis of current targets and clinical evidence. *Life, 2023: 13(7), 1494.***
17. **Van Rooij S J, Arulpragasam A R, McDonald W M, Philip N S. Accelerated TMS-moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology. 2024.49(1), 128-137.***
18. **Goodman WK, Grice DE, Lapidus KAB, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am. 2014 Sep;37(3):257-67.***
19. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5. 5th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC. 2013.**
20. **Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993. p. 248 p. .**

21. 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.
22. 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.
23. Koroğlu E GC. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2007. 343 p. .
24. 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.
25. Tükel R, Demet MM. *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar , Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*. 2. Baskı , Nisan 2021. 5-112 p.
26. Koroğlu E. *Klinik Psikiyatri*. Ankara 2020, 3. Baskı: 299-323 p .
27. Salkovskis PM. Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):53-63.
28. Cefalu P. The doubting disease: Religious scrupulosity and obsessive-compulsive disorder in historical context. *Journal of Medical Humanities*. 2010;31(2):111-25.
29. Rachman S. A cognitive theory of obsessions: Elaborations. *Behaviour research therapy*. 1998;36(4):385-401.
30. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. *Behav Res Ther*. 1978;16(4):233–48.
31. Clark DA. *Cognitive-Behavioral Therapy for OCD*. The Guilfo. New York; 2004.
32. 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.
33. 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.
34. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Sep;23(3):563–86.
35. Karslıoğlu EH, YN. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klin Psikiyatr Derg*. 2007;10(3):3–13.
36. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2021 Jan;178(1):17–29.
37. Demet MM. Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klin Psikofarmakol Bülteni*. 2005;15:45–52.
38. Van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. *Twin Research and Human Genetics*. 2005;8(5), 450–458. .

39. Hemmings SMJ, Stein DJ, *The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder* *Psychiatric Clinics*, 2006.
40. Lin PY. *Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31(3), 683-689.
41. Pooley EC, Fineberg N, Harrison PJ. *The met158 allele of catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: Case-control study and meta-analysis. Molecular Psychiatry*. 2007;12(6), 556–561.
42. Ahmari SE, Dougherty DD. *Dissecting ocd circuits: from animal models to targeted treatments. Depress Anxiety* 2015;32(8):550e62.
43. Wu K, Hanna GL, Rosenberg DR, Arnold PD. *The role of glutamate signaling in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;100(4), 726–735.
44. 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.
45. Zohar J, Sasson YCM, eds. *Obsessive-compulsive disorder. Anxiety Disorders*. Nutt DJ BJ, editor. Massachusetts: Blacwell Science Ltd.; 2003. 83–93 p.
46. 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.
47. Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. *Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive-compulsive disorder. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2001 Apr;11(2):169–72. .
48. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP, et al. *Cerebrospinal fluid neurochemistry of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 29-36. 66.
49. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. *Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). Behavioral neuroscience*. 1998;112(6):1475.
50. 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.
51. Rosse RB, McCarthy MF, Alim TN, Deutsch SI. *Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine-OCD hypothesis. Drug alcohol dependence*. 1994;35(1):25-30.
52. 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.

53. 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. Neuropsychobiolog.Neuropsychobiology. 2007;55(3-4):156-62.*
54. 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.*
55. Gök Ş, Demet MM, Öztürk Z. *Glutamate mGlu5 receptor antagonist, MPEP, reduces the quinpirole-induced compulsive-like checking in rats. Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. 2017;15, 13-18.*
56. Ting JT, Feng G. *Glutamatergic synaptic dysfunction and obsessive-compulsive disorder. Current chemical genomics. 2008;2, 62.*
57. Rosenberg DR, Keshavan MS. *Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. Biological psychiatry. 1998;43(9), 623-640.*
58. 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.*
59. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. *Glutamatergic dysfunction in OCD. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2005 Sep;30(9):1735-40.*
60. 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.*
61. Miguel EC, Stein MC, Rauch SL, O'Sullivan RL, Stern TA ve Jenike MA. *Obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995;7: 507-510.*
62. Casas M, Alvarez E, Duro P, et al. *Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. Acta Psychiatr Scand. 1986;73(2):221-2.*
63. 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. .*
64. Ackerman DL, Greenland S. *Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2002 Jun;22(3):309-17.*
65. Fineberg NA, Brown A, Reghunandanan S, Pampaloni I. *Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Sep;15(8):1173-91.*

66. 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.
67. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46(1):36-44.
68. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;Mar:55 Suppl:11-7.
69. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(8):794-801.
70. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology.* 2005;15(1), 69–74.
71. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Scimeca G, Romeo VM, Zoccali RA. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2011;31(2), 174–179.
72. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research.* 2013;47(2), 175–180.
73. Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, Haghighi M, Jahangard L, Shokouh P, Hafezian H. N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2012;32(6), 797–803. .
74. Bruno A, Micò U, Pandolfo G, Mallamace D, Abenavoli E, Di Nardo F, Muscatello MRA. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology.* 2012;26(11), 1456–1462.
75. 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.
76. 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.
77. Atagün Mİ, Atay Ö. *Psikiyatride Biyolojik Tedaviler: Nöromodülasyon , Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.* Ankara;1. Baskı Ekim 2022: 93-165.

78. Bulut H SG. *Transkraniyal Manyetik Uyarımın Kısa Tarihçesi. Türkiye Klin Psychiatry-Special Top.* 2017;10(2):65–71.
79. Cirillo J, Semmler JG, Mooney RA, Byblow WD. *Primary motor cortex function and motor skill acquisition: insights from threshold-hunting TMS. Exp Brain Res.* 2020 Aug;238(7-8):1745-1757.
80. Bayram A, Tarhan N. *Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics.* 2017;10(2):72-8.
81. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. *Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain stimulation.* 2013;6(1):1-13.
82. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clinical neurophysiology.* 2005;116(4):775-779.
83. Cohen D, Cuffin BN, "Developing a more focal magnetic stimulator. part I: some basic principles," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 8, no. 1, pp. 102--111, 1991.
84. 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.
85. Málly J, Stone TW. *New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. Expert Rev Neurother.* 2007 Feb;7(2):165–77.
86. Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. *Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. European Journal of Neuroscience.* 2021;53(10), 3404-3415.
87. 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.
88. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, et al. (2020). *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
89. Roth Y, Zangen A: *Reaching deep brain structures: the H-coils, in Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, vol 89). Edited by Rotenberg A, Horvath J, Pascual-Leone A. New York, Humana Press, 2014, pp 57–65.*
90. Roth Y, Tendler A, Arikan MK, Vidrine R, Kent D, Muir O, Zangen A. *Real-world efficacy of deep TMS for obsessive-compulsive disorder: post-marketing data collected from twenty-two clinical sites. Journal of psychiatric research* 2021;137, 667-672.
91. 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 spectrums* 2023;28(3), 361-366.

92. Arıkan MK, İlhan R, Esmeray T, Laçın Çetin H, Aytar EK, Aktas H, Tendler A. Deep transcranial magnetic stimulation effects on the electrophysiological parameters in obsessive-compulsive disorder. *Clinical EEG and Neuroscience* 2022; 53(6), 484-490.
93. Ikawa H, Osawa R, Sato, 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; 11, 6133.
94. L. Carmi, U. Alyagon, N. Barnea-Ygael, J. Zohar, R. Dar, A. Zangen. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients *Brain Stimulat*, 11 (1) (2018), pp. 158-165.
95. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL et al (2019) Accelerated TMS for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 273:770–781.
96. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D et al (2018) Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 43:1565–1572.
97. Harika-Germaneau G, Rachid F, Chatard A, Lafay-Chebassier C, Solinas M, Thirioux B, Jaafari N. Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a randomized sham-controlled trial. *Brain stimulation*. 2019; 12(6), 1565-1571.
98. Mukherjee A, Kumre PK, Goyal N, Khanra S. Adjunctive neuronavigated accelerated continuous theta-burst stimulation in obsessive-compulsive disorder: a randomized sham-controlled study. *CNS spectrums* 2023;28(4), 495-504.
99. Guo Q, Wang K, Han H, Li P, Cheng J, Zhu J, Fan Q. Continuous theta burst stimulation over the bilateral supplementary motor area in obsessive-compulsive disorder treatment: A clinical randomized single-blind sham-controlled trial. *European Psychiatry* 2022;65(1), e64.
100. Dutta P, Dhyanı M, Garg S, Tikka SK, Khattri S, Mehta S, Mishra J. Efficacy of intensive orbitofrontal continuous theta burst stimulation (iOFcTBS) in obsessive compulsive disorder: a randomized placebo controlled study. *Psychiatry research*, 2021. 298, 113784.
101. Liu W, Shao H, Liao J, Yang D, Ma M, Yang J. Continuous theta-burst stimulation over the right orbitofrontal cortex in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder treatment: a randomized sham-controlled trial. *International Journal of General Medicine*, 2021;3109-3118.
102. Naro A, Billeri L, Cannavò A, De Luca R, Portaro S, Bramanti P, Calabrò RS. Theta burst stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *Journal of neural transmission*, 2019;126, 1667-1677.
103. Zhang Y, Suo X, Pan L, Wang X, Xu W, Xu J, Gao J. Dual stimulation with iTBS-cTBS treatment in postpartum obsessive-compulsive disorder: a case report. *International Journal of Neuroscience*, 2024:1-4.

104. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R et al.. *Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. Am J Psychiatry. (2020) 177:716–26.*
105. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, Veerapal C, et al. *Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. Am J Psychiatry (2021).* .
106. Reddy S, Arumugham S S, Teotia V, Pyda P K. *Accelerated deep transcranial magnetic stimulation using iTBS protocol for refractory obsessive-compulsive disorder. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2023:16(2), 556-557.*
107. Williams, N. R., Sudheimer, K. D., Cole, E. J., Varias, A. D. Goldstein-Piekarski, A. N., Stetz, P., et al: (2021). *Accelerated neuromodulation therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. Brain Stimulation, 14(2), 435–437.*
108. Mataix-Cols D, de la Cruz LF, Nordsletten AE, Lenhard F, Isomura K, Simpson HB. *Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. World Psychiatry 2016;15(1), 80.*
109. 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.*
110. Karamustafalıoğlu O, Üçışık A, Ulusoy M EH. *Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. In: 29 Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı. Savaş Ofse. Bursa; 1993. p. 86.*
111. 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.*
112. Şafak Y, Öcal DS, Özdel K, Kuru E ÖS. *Obsesif Kompulsif Bozuklukta Boyutsal Yaklaşım: Boyutsal Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği Türkçe'nin Psikometrik Özellikleri. Turk Psikiyatr Derg. 2018;29(2):122–30.*
113. Hamilton M. *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.* .
114. 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.* .
115. HAMILTON M. *The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50–5.*
116. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E YP. *Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatr Derg. 1998;9(2):114–7.*

117. Husted DS, Shapira NA, Goodman WK. *The neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder and disgust. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 May;30(3):389–99.
118. 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.*
119. Simon D, Kischkel E, Spielberg R, Kathmann N. *A pilot study on the validity of using pictures and videos for individualized symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research.* 2012;198(1), 81–88.
120. Maia A, Almeida S, Cotovio G, Rodrigues da Silva D, Viana FF, Grácio J, Oliveira-Maia AJ. *Symptom provocation for treatment of obsessive-compulsive disorder using transcranial magnetic stimulation: A step-by-step guide for professional training. Frontiers in Psychiatry.* 2022;13.
121. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, Furukawa T A. *Dose equivalents of antidepressants: evidence-based recommendations from randomized controlled trials. Journal of affective disorders* 2015; 180, 179-184.
122. Leucht S, Samara M, Heres S et al. *Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. Schizophr Bull.* 2015; 41(6):1397-402.
123. Grassi G, Figeo M, Ooms P, Righi L, Nakamae T, Pallanti S, et al. *Impulsivity and decision-making in obsessive-compulsive disorder after effective deep brain stimulation or treatment as usual. CNS Spectr* 2018;23, 333–339.
124. Patel S, Silvi S, Desai S, Rahman F, Depa N, Hanif S, et al. *Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression, schizophrenia, and obsessive-compulsive disorder: an umbrella meta-analysis. The primary care companion for CNS disorders* 2023;25(5), 49146.
125. Dunlop K, Woodside B, Olmsted M, Colton P, Giacobbe P, Downar J. *Reductions in cortico-striatal hyperconnectivity accompany successful treatment of obsessive-compulsive disorder with dorsomedial prefrontal rTMS. Neuropsychopharmacology* 2016;41(5), 1395-1403.
126. Gillan C M, Pappmeyer M, Morein-Zamir S, Sahakian B J, Fineberg N A, Robbins T W, et al. *Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry,* 2011;168(7), 718-726.
127. Gillan C M, Robbins T W, Sahakian B J, van den Heuvel O A, van Wingen G. *The role of habit in compulsivity. European Neuropsychopharmacology,* 2016;26(5), 828-840.
128. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. *Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. Journal of Neuroscience* 2011;31(20), 7521-7526.

EKLER

Ek-1

Sosyodemografik Veri Formu

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

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



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BOGF)

Araştırma Protokolü	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	4.0	1/4

"Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Hızlandırılmış 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 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 törenselleşmiş 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 tedaviden fayda görmeyebilir. Bu durum işlevsellik ve yaşam kalitesini belirgin olarak etkiler. Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastalarının düşük olamayan bir oranında ilk basamak tedaviye direnç ya da yanıtızlık 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 TMS tedavisi 1997 yılından beri kullanılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Obsesif Kompulsif Bozuklukta TMS tedavisi etkili bulunmuştur.

TMS, bir bobin vasıtasıyla beyne manyetik uyarım verilen tetkiktir. 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.

2013 yılında BrainsWay Deep TMS, tedaviye dirençli depresyon hastalarının tedavisi için tedavilerin güvenilirliğini ve etkililiğini değerlendiren bir kurum olan FDA tarafından onaylanmıştır. 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.



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BOGF)

Araştırma Protokolü	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	4.0	2/4

Tedavide kullanılacak cihaz, tedavide kafatasına temas eden kısımdaki farklılıklara göre çeşitlilik göstermektedir. 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.

2018 yılında, hastalıkla ilgili bölgelere uygulanan derin rTMS'nin OKB'de kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda OKB ile ilişkili beyin bölgelerine uygulanan yüksek frekanslı derin TMS (HF-dTMS) uygulamasının OKB semptomlarını hafifletebileceği, yeni bir tedavi edici yöntem olarak kullanılabileceğini, bu sonucun derin TMS (dTMS) uygulamasının bu bölgelerin aktivitesi doğrudan değiştirebilme etkisinde kaynaklanıyor olabileceği gösterilmiştir. Klinik araştırmalar TMS'nin 6 hafta gibi bir sürede tamamlanmasını kısıtlılık olarak değerlendirerek seansların hızlandırılmış protokol olarak uygulanmasının tedavi etkinliğini, kısa tedavi süresi avantajlarını, güvenilirliğini desteklemektedir. Hızlandırılmış TMS protokolü OKB hastalarında da uygulanmış ve kısa sürede belirtilerde azalma gözlenmiştir.

Daha önce yapılan TMS uygulamasının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda gönüllü katılımcılarda çok düşük oranda baş ağrısı, baş dönmesi ve hafif sersemlik hali şeklinde yan etkiler görülmüş, nadir olgularda epileptik nöbeti tetikleyebileceği bildirilmiştir. Gebelerde fetüs (cenin)'e 60 cm'den fazla yakın tutulmasının riskli olabileceği belirtilerek ve kulak hizasının üstünde uygulanması önerilmektedir. TMS uygulaması sonrası nadiren uyku bozukluğu görülebilir. Literatürdeki mevcut araştırmalarda, dTMS' nin genellikle güvenli ve tolere edilebilir olduğu, bilinen ciddi yan etki olmamakla birlikte gözlenmiş en ciddi yan etkinin epileptik nöbet olduğu bilinmektedir. 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.

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?

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 10 gün 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 placebo hasta grubuna



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BOGF)

Araştırma Protokolü	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	4.0	3/4

derin TMS tedavisi uygulanmayacaktır. Her TMS seansı öncesi hastalara obsesyon semptomlarına yönelik kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu basamakları uygulanacaktır. Çalışmanın başlangıcında (0. gün), bitiminde (12. gün) ve TMS uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 2. haftada yapılan klinik kontrollerde aşağıda ayrıntılı belirtilen işlemler uygulanacaktır.

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

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

Çalışma sadece Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran tedaviye dirençli Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı olan 50 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.

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara öncelikle sorumlu tez asistanıyla yapılacak görüşmede yapılandırılmış klinik görüşme (SCID) formu uygulanarak OKB tanılarının doğrulanacak, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü katılımcılara uygulanacak işlem ayrıntılı olarak sözlü ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı olarak anlatılacak, aydınlatılmış onamları alınarak, çalışmaya dahil edilecek, görüşme sonrasında sosyodemografik verileri kaydedilecektir. Çalışmaya dahil olan katılımcılar tez asistanı dışında bir hekim tarafından **Research Randomizer** programı randomize edilerek gruplandırılacak. Belirlenen gruplar TMS uygulamasını yapacak kişiye iletilecektir. Bu şekilde hastalar **çift kör** (klinik değerlendirmeleri yapacak yardımcı araştırmacı ve gönüllü hastalar hangi grupta tedavi aldığını bilmeyecek şekilde) olarak 25'er kişilik paralel gruplara dağıtılacaktır. **Katılımcılara günde 5 seans olacak şekilde 10 gün süreyle toplamda 50 seans TMS uygulanacaktır. Her seans yaklaşık 6 dakika sürecek, seans aralarında yaklaşık 50 dakika mola verilecektir.** Aktif tedavi alacak gruba derin TMS, diğer gruba plasebo TMS uygulanacaktır. Her TMS seansı öncesi hastalara obsesyon ve kompulsiyonlarına yönelik kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu basamakları uygulanacaktır. Çalışmanın başlangıcında (0. gün), bitiminde (12. gün) ve TMS uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 2. haftada her iki hasta grubuna Boyutsal Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği uygulanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Biz çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesine başvuran tedaviye dirençli Obsesif-Kompulsif tanısı olan hastalarda hızlandırılmış derin TMS tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın verileri, tedaviye dirençli Obsesif-Kompulsif tanısı olan hastalarında hızlandırılmış 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?

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



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BOGF)

Araştırma Protokolü	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	4.0	4/4

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Araştırmacı kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacı 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?

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

ADI : Gizem KAVAS
GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.
TELEFON : 0 506 850 33 45

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

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, hiçbir 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 olacağını 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:

Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı:

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:
Adres:
Tel :
İmza:
Tarih:

Ek-3



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

OLGU RAPOR FORMU(OGF)

Olgu Rapor Formu (OGF)	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	2.0	1/4

Araştırmanın Adı: Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Hızlandırılmış Transkranyal Manyetik Stimülasyon Uygulamasının Etkinliği

Gönüllüyü Çalışma Dahilinde Kabul Eden/ ORF dolduran Araştırmacı/ lar:

Prof. Dr. Selim TÜMKAYA

Doç. Dr. Bengü YÜCENS

Arş. Gör. Dr. Gizem KAVAS

Çalışmanın tahmini başlangıç ve bitiş tarihleri:

- Tahmini Başlangıç Tarihi:17.07.2023
- Tahmini Bitiş Tarihi: 08.06.2025

Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün:

Çalışma Kayıt No:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Medeni durum:

Eğitim Düzeyi:

Mesleği:

Kimlerle yaşadığı:

Yaşadığı bölge:

- İl:
- İlçe:
- Köy:

Gönüllünün Çalışmaya Alınması Planlanan Özel Durumu Varsa: 18-65 yaş arası OKB tanılı hastalar

Çalışmaya dahil edilme nedeni olan ve varsa diğer hastalıkları

- Obsesif Kompulsif Bozukluk
-

Kullanacağı ya da kullandığı Tüm İlaçlar:

Hasta Grubu: 18 – 65 yaş arası OKB tanısı almış hastalar

Olgu Rapor Formu (OGF)	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	2.0	2/4

Gönüllülerin (örneğin) araştırmaya dahil edilme kriterleri:

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

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri :

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

Araştırmaya Dahil Edildiği Tarih:

Araştırma Sonlanmadan Gönüllünün Ayrılma Nedeni:

Tarih:

- a) Kendi isteği ile
- b) Diğer Nedenler:

Araştırma Süresince Gelişen Tıbbi/Yasal Sorunları:

Araştırmanın Bitişi ve Çalışmadan Tamamen Ayrıldığı Tarih:

Araştırmada Gönüllünün Kendisi/Yakını ya da tıbbi dosyasından alınan (Araştırma başlamadan önceki) hastalığı ya da Muayenesi ile ilgili Tanı-Tedavi ile İlgili Bilgileri:

Araştırmaya katılacak hastanın telefon numarası:

Olgu Rapor Formu (OGF)	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	2.0	3/4

Gönüllünün Araştırma için Kaç Kez Çağrılacağı: Çalışmanın başlangıcında (0. gün), 10 günlük tedavi süresince haftaiçi her gün ve TMS uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 2. haftada yapılan klinik kontrollerde aşağıda ayrıntılı belirtilen işlemler uygulanacaktır. Gönüllü bu araştırma için toplamda 11 kere çağrılacaktır.

Tedavi Öncesi Tarih ve Yapılacak İşlem:

(Her bir gönüllüye uygulanacak olan TMS uygulaması hafta sonları hariç 10 gün sürecek, belirtilen sürenin başında ve sonunda hasta değerlendirilecektir.)

Tarih: Tedavinin 0. Gününde TMS seansı öncesi hastalara aşağıda belirtilen işlemler yapılacaktır. (o günün tarihi belirtilecek)

- Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (BOKÖ): (dosya ekinde örnek form)
- Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği(Y-BOCS): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAM-D): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği(HAM-A): (dosya ekinde örnek form)

Tedavi sırasında her bir seans öncesi uygulanacak işlem ve tarihi:

Tarih: Her bir hasta için tedavinin başladığı tarihten bittiği tarihe kadar her TMS seansı öncesi uygulanacaktır.

- OKB Hastalarında derin TMS Uygulama Seansı Öncesi Obsesyon ve Kompülsiyonlarına Yönelik Semptom Provokasyon Algoritması: (dosya ek.inde örnek form)

Tedavi Sonrası Tarih ve Yapılacak İşlem:

(Her bir gönüllüye uygulanacak olan TMS uygulaması hafta sonları hariç 10 gün sürecek, belirtilen sürenin başında ve sonunda hasta değerlendirilecektir.)

Tarih: 50 seans TMS sonunda **(12. Gün hasta kontrolü ve aşağıdaki işlemler yapılacaktır.** (o günün tarihi belirtilecektir)

- Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (BOKÖ): (dosya ekinde örnek form)
- Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği(Y-BOCS): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAM-D): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği(HAM-A): (dosya ekinde örnek form)

Tarih: TMS uygulaması tamamlandıktan sonraki 2. haftada **(26. Gün hasta kontrolü ve aşağıdaki işlemler yapılacaktır.** (o günün tarihi belirtilecektir)

- Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (BOKÖ): (dosya ekinde örnek form)
- Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği(Y-BOCS): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAM-D): (dosya ekinde örnek form)
- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği(HAM-A): (dosya ekinde örnek form)

Olgu Rapor Formu (OGF)	Doküman Tarihi:	Versiyon No:	Sayfa:
	20.09.2023	2.0	4/4

Araştırma Kapsamında Yapılacak ve BGOF ta belirtilmiş işlemler:

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi'ne başvuran tedaviye dirençli Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı olan 50 gönüllüyle yürütülecektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara öncelikle sorumlu tez asistanıyla yapılacak görüşmede yapılandırılmış klinik görüşme (SCID) formu uygulanarak OKB tanıları doğrulanacak, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü katılımcılara uygulanacak işlem ayrıntılı olarak sözlü ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile yazılı olarak anlatılacak, aydınlatılmış onamları alınarak, çalışmaya dahil edilecek, görüşme sonrasında sosyodemografik verileri kaydedilecektir. Çalışmaya dahil olan katılımcılar tez asistanı dışında bir hekim tarafından **Research Randomizer** programı randomize edilerek gruplandırılacak. Belirlenen gruplar TMS uygulamasını yapacak kişiye iletilecektir. Bu şekilde hastalar **çift kör** (klinik değerlendirmeleri yapacak yardımcı araştırmacı ve gönüllü hastalar hangi grupta tedavi aldığını bilmeyecek şekilde) olarak 25 er kişilik paralel gruplara dağıtılacaktır. Katılımcılara günde 5 seans olacak şekilde 10 gün süreyle toplamda 50 seans TMS uygulanacaktır. Her seans yaklaşık 6 dakika sürecek, seans aralarında yaklaşık 50 dakika mola verilecektir. Aktif tedavi alacak gruba derin TMS, diğer gruba plasebo TMS uygulanacaktır. Her TMS seansı öncesi hastalara obsesyon semptomlarına yönelik kişiselleştirilmiş semptom provokasyonu basamakları uygulanacaktır. Çalışmanın başlangıcında (0. gün), bitiminde (12. gün) ve TMS uygulaması sonlandırıldıktan sonraki 2. Haftada (26. Gün) her iki hasta grubuna Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği uygulanacaktır.

Tıbbi cihaz ile tedavi:

Cihazın adı: Neuro-MS/D; Manyetik stimülatör, problar: (Double cone coil, Angulated figure-of-eight coil 100 mm AFEC-02-100-P – Placebo)

Uygulama şekli ve sıklığı: Hastalar çalışmanın başında randomize edilecek ve çift kör olarak iki gruba dağıtılacak, en az 50 gönüllü hasta çalışmaya alınacak, katılımcıların medial prefrontal korteks ve anterior singulat korteks alanlarına günde 5 defa hafta sonları hariç 10 gün sürecek şekilde 50 seans TMS uygulanacak, Aktif tedavi alacak gruba %90 motor dinlenme eşliğinde, İTBS- 50 Hz protokolüyle 8,0 saniye aralıkla, 5,0 Hz 3 fazlı 10'ar patlamadan oluşan 40 dizi atım uygulanacak, her seansta toplam 1200 atım (6000 atım/gün), tedavi sonunda 30.000 atım olacak şekilde derin TMS, Plasebo tedavi alacak gruba sham (plasebo, taklit) TMS uygulanacaktır. Bu uygulama totalde 12 gün sürecektir.

Numunelerin/ Verilerin Saklanma Koşulları: Olgu Rapor Formu Arş Gör. Dr. Gizem KAVAS himayesinde arşivlenecektir.

Araştırma Sonlandırılma notu: Hasta araştırma kapsamındaki parametreler için onay verdi. Tanımlanan tıbbi işlemler yapıldı.

Çalışma sonlandırılma tarihi:

Araştırmacı/ İmza:

Boyutsal Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği

Bu anket sizin 4 farklı konudaki (sizin yaşadığınız veya yaşamadığınız) endişelerinizle ilgili sorular sormaktadır. Her bir tip için; o tipe özgü düşüncelerin (bazen obsesyon olarak adlandırılır) ve davranışların (bazen ritüel ya da kompülsiyon 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.

<p>Kategori 1: Mikroplar ve kirlenme (bulaşma) hakkındaki endişeler</p> <p>Örnekler...</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Belirli bir nesne ya da kişi ile temas ettiğiniz (ya da yakın olduğunuz) zaman kirlendiğiniz şeklindeki düşünce veya hisleriniz.➤ Belirli bir yerde (banyo gibi) bulunduğunuzdaki kirlenme hissiniz.➤ Mikropların, hastalığın ya da kirliliğin yayılma olasılığı hakkındaki düşünceleriniz.➤ Kirlenme ile ilgili endişelerinizden dolayı el yıkama, el dezenfektanı kullanma, banyo yapma, kıyafetlerinizi değiştirme ya da nesnelere yıkama gibi davranışlarınız.➤ Kirlenme nedeniyle belli bir düzeni takip etmeniz (ör.; banyoda, giyinirken).➤ Kirlenme nedeniyle belli insanlardan, nesnelere ya da yerlerden kaçınmanız.

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

1. Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını kirlenme hakkında düşünerek ve kirlilikten dolayı yıkama veya temizleme davranışları ile meşgul olarak geçirirsiniz?
 - 0 Hiç
 - 1 Her gün bir saatten az
 - 2 Her gün 1 ila 3 saat arasında
 - 3 Her gün 3 ila 8 saat arasında
 - 4 Her gün için 8 saat ya da daha fazla
2. Kirlenme hakkındaki endişelerinizi önlemek için ya da yıkama, temizleme veya duş almaya zaman harcamak zorunda kalmamak için bu durumlardan ne ölçüde kaçınırsınız?
 - 0 Hiç kaçınmam
 - 1 Biraz kaçınırım
 - 2 Orta derecede kaçınırım
 - 3 Çok kaçınırım
 - 4 Neredeyse her şeyden aşırı derecede kaçınırım
3. Kirlenme hakkında düşünceleriniz olsaydı ama yıkama, temizleme veya duş alma (veya başka şekilde kirleri temizleme) davranışlarını yapmasaydınız, ne kadar sıkıntılı veya kaygılı-endişeli olurdu?
 - 0 Hiç sıkıntılı/endişeli olmam
 - 1 Hafif sıkıntılı/endişeli olurum
 - 2 Orta derecede sıkıntılı/endişeli olurum
 - 3 Çok sıkıntılı/endişeli olurum
 - 4 İleri derecede sıkıntılı/endişeli olurum
4. Kirlenme kaygıları ve aşırı derecede temizleme, yıkama, duş alma ya da kaçınma davranışları nedeniyle günlük işleriniz (iş, okul, öz bakım, sosyal yaşam) ne ölçüde 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.
5. Sizin için kirlenme ile ilgili düşüncelere aldırış etmemek ve yıkama, duş alma, temizleme ve diğer arınma davranışlarını yapmayı bırakmak ne kadar zordur?
 - 0 Hiç zor değil
 - 1 Biraz zor
 - 2 Orta derecede zor
 - 3 Çok zor
 - 4 Aşırı derecede zor

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 düşünce ve davranışlarınız hakkındadır. Sizin yaşadıklarınızın yukarıda verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevabınızın yanındaki numarayı yuvarlak içine alın.

- Her gün zamanınızın 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 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
- Olası zarar veya felaketler hakkında endişelenmenize ya da tehlikeyi kontrol etmenize 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 aldırış etmemek ve güvence arama davranışlarından 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

Kategori 3: Kabul Edilemez Düşünceler

Örnekler...

- Cinsellik, ahlaksızlık veya şiddetle ilgili isteğiniz dışında zihninize gelen rahatsız edici düşünceler.
- Gerçekte yapmak istemediğiniz çirkin, uygunsuz veya utandırıcı şeylerle ilgili düşünceler.
- Kötü bir düşünceden dolayı özel bir rutini uygulamak veya bir eylemi tekrar etmek.
- İstenmeyen veya rahatsız edici bir düşünceden kurtulmak için zihinsel olarak belli işlemleri gerçekleştirmek veya dua etmek.
- İstenmeyen veya rahatsız edici düşünceleri tetikleyen belli kişilerden, yerlerden veya durumlardan kaçınmak.

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.

1. Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını istenmeyen, rahatsız edici düşüncelerle ve bu düşüncelerle başa çıkmak için yaptığımız 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
2. 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
3. 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
4. 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.
5. İstenmeyen rahatsız edici düşüncelere aldırış etmemek veya bu düşüncelerle başa çıkmak için yaptığımız 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

Kategori 4: Simetri, eksiksizlik ve Bir Şeylerin “Tam Olması” Gereksinimiyle İlgili Endişeler

Örnekler...

- Simetri, düzgünlük, eşitlik veya kesinlik ihtiyacı.
- Bir şeylerin “tam” olmadığı hissi.
- “Tam” veya “eşit” olduğunu hissedene kadar belli bir eylemi tekrarlamak.
- Anlamsız şeyleri saymak (örn., tavan panelleri, bir cümledeki kelimeler).
- Gereksiz yere eşyaları “düzenlemek”.
- “Tam doğru” hissettirene kadar bir şeyleri tekrar tekrar aynı şekilde söylemek.

Bundan sonraki sorular son bir ay içinde bir şeylerin tam olmadığı ile ilgili hisleriniz ve simetri, düzen ve eşitlik sağlamak üzere yaptığınız davranışlarınız hakkındadır. Sizin yaşadıklarınızın yukarıda verilen örneklerden farklı olabileceğini unutmayın. Lütfen cevabınızın yanındaki numarayı yuvarlak içine alın.

1. Her gün zamanınızın yaklaşık ne kadarını simetri, düzen veya eşitlik ile ilgili istenmeyen düşüncelerle ve simetri, düzen, eşitlik sağlamak amacıyla yaptığımız davranışlarla geçirirsiniz?
 - 0 Hiç
 - 1 Her gün bir saatten az
 - 2 Her gün 1 ila 3 saat arasında
 - 3 Her gün 3 ila 8 saat arasında
 - 4 Her gün 8 saat ya da daha fazla
2. Bazı şeylerin simetrik veya tam doğru olmadığını hissettiren nesne, durum ve yerlerden ne derecede kaçınırsınız?
 - 0 Hiç kaçınmam
 - 1 Biraz kaçınırım
 - 2 Orta derecede kaçınırım
 - 3 Çok kaçınırım
 - 4 Neredeyse her şeyden aşırı derecede kaçınırım
3. Bazı şeylerin “tam doğru” olmadığı ile ilgili hisleriniz olduğu zaman ne kadar sıkıntılı ve 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
4. Bir şeylerin “tam doğru” olmadığı hissi nedeniyle ve tam olarak doğru olması için düzeltme ve sıraya koyma-çabaları nedeniyle günlük rutin işleriniz (iş, okul, özbakım, sosyal yaşam) ne derecede bozulmuştur?
 - 0 Hiç bozulmamıştır
 - 1 Biraz bozulmuştur fakat çoğunlukla işlevselliğim iyidir.
 - 2 Birçok şey bozulmuştur fakat hala idare edebilirim.
 - 3 Hayatım birçok yönden bozuldu ve çok sıkıntılı idare ediyorum.
 - 4 Hayatım tamamen bozuldu ve hiç işlevsel değilim.
5. Simetri ve düzenin olmadığıyla ilgili düşüncelere aldırış etmemek ve düzenlemekten veya belli davranışları tekrarlamaktan vazgeçmek sizin için ne kadar zordur?
 - 0 Hiç zor değil
 - 1 Biraz zor
 - 2 Orta derecede zor
 - 3 Çok zor
 - 4 Aşırı derecede zor

Ad: _____

Tarih: _____

Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS)

Şu andaki rahatsızlık düzeyinizi saptamak amacıyla oluşturulmuş olan aşağıdaki soruları son bir haftanızı düşünerek puanlamanız istenmektedir. Puanlama yaparken her sorunun karşısındaki açıklamaları okuyarak size uygun gelen puanı kutucuğa yazınız.

1-5 e kadar olan sorular obsesif (takıntılı) düşünceler içindir.

Obsesyonlar (takıntılar) isteğiniz dışında düşüncenize giren ve direnmeye çalışmanıza rağmen tekrar tekrar zihninize giren istenmeyen düşünceler, hayaller veya isteklerdir. Bunlar genellikle zarar verme, tehdit ve tehlike konularını içerirler. Sık görülen obsesyonlar aşırı bulaşma korkuları, tehlikeye ilişkin tekrarlayan şüpheler; sıra, simetri, veya kesinlikle ilgili aşırı kaygılar; önemli şeyleri kaybetme korkusu.

<p>1. TAKINTILI (OBSESİF) DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN Soru (S): Ne kadar zaman bunlarla meşgul oldunuz (Gün/ saat)?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç 1-Hafif Günde toplam 1 saatten az veya kısa sürelerle gelip gidiyor (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya sık sık gelen ama kısa süren (günde 8 kereden fazla ama günün büyük kısmı bunlar yok) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya çok sık bir şekilde kısa süreli olarak gelip geçen (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bölümünü bunlar işgal ediyor) 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden (sayılmayacak kadar çok ve arada çok nadiren 1 saat ara veren)</p>	<p>4. OBSESYONLARA KARŞI DİRENÇ S. Obsesif düşüncelere direnebilme için ne kadar çaba sarf ediyorsunuz? Ne sıklıkla yok sayabiliyor veya bunlar zihninize geldiğinde dikkatinizi bu düşüncelerden başka bir yere çevirebiliyorsunuz?</p> <p><input type="checkbox"/> 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum 3- Hepsine teslim olmuş durumdayım; direnemiyorum ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum tam ve gönüllü olarak boyun eğmiş durumdayım</p>
<p>2.OBSESİF DÜŞÜNCELERE BAĞLI ENGEL S. Obsesif düşüncelerin iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapamadığınız şeyler var mı?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya diğer faaliyetleri çok hafif olarak engelliyor ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum</p>	<p>5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ S: Obsesif düşünceleriniz üzerine ne kadar kontrolünüz var? Obsesif düşüncelerinizi durdurabilme veya başka yöne çevirebilmede ne kadar başarılısınız? Bunları atabiliyor musunuz?</p> <p><input type="checkbox"/> 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1- Obsesyonu genellikle bir miktar çaba ve dikkatle durdurabiliyorum veya unutabiliyorum 2- Obsesyonu bazen durdurabiliyorum veya dikkatimi başka şeye verebiliyorum. 3- Obsesyonu durdurmada veya atmakta nadiren başarılı olabiliyorum veya sadece zorlukla dikkatimi başka şeylere yöneltebiliyorum 4- Obsesyon İrademin dışında. Çok nadiren anlık olarak obsesyonel düşüncüyü değiştirebiliyorum.</p>
<p>3. OBSESİF DÜŞÜNCELER EŞLİK EDEN RAHATSIZLIK S. Obsesif düşünceler sizde ne kadar sıkıntıya neden oldu?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç 1-Hafif pek rahatsız etmiyor. 2-Orta Sık olarak çok rahatsızlık veriyor ancak halen baş edebiliyorum 3-Ağır Çok sık olarak çok rahatsızlık veriyor 4-Çok ağır Neredeyse sürekli ve beni iş göremez duruma getiren derecede rahatsızlık veriyor</p>	<p>*YBOCS'e dayalı kendi kendini değerlendirme ölçeği. M. Hakan Türkçapar tarafından Türkçeye çevrilmiş ve uyarlanmıştır. Ankara 2012 Lütfen izinsiz çoğaltmayınız ve kullanmayınız</p> <p>YBOCS Skorları kesme noktaları 0–7 klinik olmayan düzey; 8–15 hafif; 16–23 orta şiddette; 24–31 şiddetli; 32–40 aşırı şiddetli.</p>

<p>Bundan sonraki sorular kompulsif (zorlantılı) davranışlarla ilgilidir.</p> <p>Kompülsiyonlar kişinin kaygı veya diğer rahatsızlık hislerini azaltmak için yapmaya zorlandığı bir şeydir. Bunlar çoğu zaman ritüel adı verilen tekrarlayıcı, amaca dönük, iradi davranışlardır. Davranışın kendisi uygun görünmekle beraber aşırı yapıldığında bir ritüel (kurallı-törensi davranış) haline gelir. El yıkama, kontrol, tekrarlama, düzeltme biriktirme ve birçok diğer davranış ritüel olabilir. Bazı ritüeller zihinseldir. Örneğin içinizden defalarca bir şeyi söylemek veya düşünmek gibi.</p>	<p>8. KOMPÜLSİF DAVRANIŞA BAĞLI RAHATSIZLIK</p> <p>S. Eğer kompülsiyonunuzu yapmanız engellenirse nasıl hissedersiniz? Ne kadar kaygılı-sıkıntılı hale gelirsiniz?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç</p> <p>1-Hafif Kompülsiyonlar: engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyorum; kompulsif davranışı gerçekleştirirken çok az sıkıntı duyuyorum</p> <p>2-Orta Kompülsiyonlar: engellendiğinde sıkıntım artabilir ancak baş edebiliyorum; kompülsiyonu yaparken sıkıntı duyuyorum ancak baş edebiliyorum</p> <p>3-Ağır Eğer kompülsiyonu yapmazsam veya engellenirse belirgin bir şekilde çok sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken belirgin şekilde çok sıkıntı duyuyorum</p> <p>4-Çok ağır Kompülsiyonlarımı yapmazsam veya engellenirse çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum</p>
<p>6. KOMPÜLSİF DAVRANIŞI GERÇEKLEŞTİRMEK İÇİN HARCANAN ZAMAN</p> <p>S. Kompulsif davranışlarınızı gerçekleştirmek için ne kadar zaman harcadınız? Bu sıradan işlemleri yaparken ritüelleriniz yüzünden, insanların çoğunun harcadığı zamana kıyasla ne kadar fazla zaman harcadınız? Ne sıklıkla ritüellerinizi yapıyorsunuz?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç</p> <p>1-Hafif (günde toplam 1 saatten az) veya kompulsif davranışın nadiren gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden az)</p> <p>2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya kompulsif davranışın sıklıkla gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden fazla)</p> <p>3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya kompulsif davranışın çok sık gerçekleştirilmesi</p> <p>4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya kompulsif davranışın sürekli gerçekleştirilmesi (sayılamayacak kadar çok)</p>	<p>9. KOMPÜLSİYONLARA KARŞI DİRENÇ</p> <p>S. Kompülsiyonlara direnebilme için ne kadar çaba sarfediyorsunuz?</p> <p><input type="checkbox"/> 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum</p> <p>1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum</p> <p>2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum</p> <p>3- Kontrol etmeye dönük hiçbir girişimde bulunmaktasınız, kompülsiyonlarınızın hepsine teslim olmuş durumdayım; ancak bu durumdan hoşnut değilim</p> <p>4-Hiç direnmiyorum. Tam ve gönüllü olarak bütün kompülsiyonlarıma boyun eğmiş durumdayım</p>
<p>7. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLARA BAĞLI ENGEL</p> <p>S. Kompulsif davranışlarınız iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapamadığınız şeyler var mı?</p> <p><input type="checkbox"/> 0-Hiç</p> <p>1-Hafif Sosyal hayatı veya işi çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki</p> <p>2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki</p> <p>3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum</p> <p>4-Çok ağır iş görmez bir durum</p>	<p>10. KOMPÜLSİF DAVRANIŞ ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ</p> <p>S. Kompulsif davranışı gerçekleştirme isteğiniz ne kadar güçlü? Kompülsiyonlarınız üzerinde ne kadar kontrolünüz var?</p> <p><input type="checkbox"/> 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum</p> <p>1-Davranışı yapmak için baskı hissetmeme rağmen genellikle istemli olarak kontrol edebiliyorum</p> <p>2-Orta derecede kontrol edebiliyorum. <i>Kompulsif hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı var ancak güçlükle kontrol edebiliyorum</i></p> <p>3-Az miktarda kontrol edebiliyorum. <i>Kompülsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcamam gerekiyor, engelleyemiyorum sadece zorlukla yapmayı geciktirebiliyorum</i></p> <p>4-Kontrol edemiyorum. Davranışı yapmakla ilgili dürtü tamamiyle benim iradem dışında gibi geliyor ve çok güçlü, nadiren anlık olarak davranışı geciktirebiliyorum.</p>

Toplam Skor:

Ek-6

Hamilton Anksivete Değerlendirme Ölçeği

1. Anksiyeteli Mizaç: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.

- 0: Yok
1: Hafif (Düzensiz olarak ortaya çıkar ve kısa sürer)
2: Orta (Daha kalıcı ve uzun sürelidir, hasta başa çıkmak için çok gayret sarfeder)
3: Şiddetli (Sürekli, hastanın hayatına egemen)
4: Çok şiddetli (Kişiyi inkapasite durumuna getirici)

2. Gerilim : Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri .kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

3. Korkular: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

4.Uykusuzluk: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyandığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece Korkuları.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

5.Entellektüel(Kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

6.Depresif Mizaç: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

7.Bedensel(Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

8.Somatik (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklılığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

- 0: Yok
1: Hafif
2: Orta
3: Şiddetli
4: Çok şiddetli

9. Kardiyovasküler Semptomlar: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

10. Solunum Semptomları: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

11. Gastrointestinal Semptomlar : Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

12. Genitoüriner Semptomlar: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

13. Otonomik Semptomlar: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

14. Görüşme Sırasındaki Davranış: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, ezsoftalmus.

- 0: Yok
- 1: Hafif
- 2: Orta
- 3: Şiddetli
- 4: Çok şiddetli

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

- 1) **Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
 - 0- Yok
 - 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
 - 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 - 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) **Suçluluk duyguları**
 - 0- Yok
 - 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 - 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
- 3) **İntihar**
 - 0- Yok
 - 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
 - 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) **Uykuya dalamamak**
 - 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
 - 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
- 5) **Geceyarısı uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) **Sabah erken uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
 - 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
- 7) **Çalışma ve aktiviteler**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 - 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
 - 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
 - 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)
- 8) **Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)**
 - 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
 - 1- Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
 - 2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
 - 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
 - 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- İhlmlı
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:
Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

- A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
- 0- Kilo kaybı yok.
 - 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
 - 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
 - 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

PDRM-F15/P01

Değ.No:0

05.06.2000