T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

“Depresyon ya da Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısıyla Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım (tTMU) tedavisi alan hastalarda bu yöntemin sigara içme davranı§ı üzerinde etkisi: Retrospektif bir çalı§ma”

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asena UZDU

Antalya, 2020

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

“Depresyon ya da Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısıyla Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım (tTMU) tedavisi alan hastalarda bu yöntemin sigara içme davranı§ı üzerinde etkisi: Retrospektif bir çalı§ma”

UZMANLIK TEZİ

Dr. Asena UZDU

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Gr. Buket CİNEMRE

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

KABUL VE ONAY

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üyesi Buket CİNEMRE
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Depresyon ya da Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanısıyla Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU) Tedavisi Alan Hastalarda Bu Yöntemin Sigara İçme Davranışı Üzerinde Etkisi: Retrospektif Bir Çalışma
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:KAEK- 328**	**Tarih: 13.05.2020**
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Difara İNAN
Üye

Prof.Dr.Gülsüm Özge BAYSAL
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Prof.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Nusret YILMAZ
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca psikiyatri vizyonumun gelişmesinde bana çok katkı sağlayan, hem eğitim hem de araştırma sürecinde yardımını esirgemeyen, terapötik bir ilişki kurmaktan mutluluk duyduğum tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Buket Cinemre'ye,

Psikiyatri hekimliği becerisini kazanmam için bana destek olan hocalarımdan, her zaman pozitifliği, anlayışlı tavırları ve eğlenceli anıları ile yanımızda olan Doç. Dr. Mehmet Eryılmaz'a, dinamik yaklaşımı ve terapist kimliği ile bana ilham veren Prof. Dr. Gülsüm Özge Baysal'a, psikofarmakolojiye hakim olmamız için desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin'e, pratik, çözüm odaklı ve dinamik uzmanlar olabilmemiz için kendi deneyimlerini sınırsızca sunan Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu'na, çalışma azmiyle gerek kıdemliliğinde gerek uzmanlığında hepimize örnek olan ve bizi daha iyi hekimler olmamız için zorlamaktan kaçınmayan Dr. Öğr. Gör. Ali Erdoğan'a, tüm rotasyonum boyunca klinisyenliği ve anaçlığıyla kendisine hayran bırakan Doç. Dr. Esin Özatalay'a ;

Psikiyatri eğitimine başladığımız günden bugüne kadar edindiğimiz tüm bilgilerle kendimizi ve çevremizi keşfederken birlikte olmaktan çok keyif aldığım, analitik yönelimli sohbetlerine asla doyamayacağım eşkıdemlilerime ve birlikte severek çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimi tamamlamamda bana yardımcı olan Hakime Masat başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Bana kattığı tüm pozitif değerlerle bende yaşamaya devam eden, yanımda olmasını arzulamaktan asla vazgeçmeyeceğim canım anneme ve ondan bana yadigar kalan sevgili ablama,

Hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, beni huzurlu ve sakin bir zemine bağlayan, güç veren, eşlik etmekten çok keyif aldığım, önümüzdeki yıllar için şimdiden heyecanlandığım Mustafa Yaşar'a, tüm beyefendiliği ve sevimliliğiyle bana eşlik ederken çok eğlendiğim küçük ev arkadaşım Ponçik'e,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	**I**
TEŞEKKÜR	**II**
İÇİNDEKİLER	**III**
KISALTMALAR DİZİNİ	**V**
TABLOLAR DİZİNİ	**VIII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**2**
2.1. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Teknik İlkeler	3
2.1.3. Stimülasyon Parametreleri	5
2.1.3.1. Lokasyon	5
2.1.3.2. Yoğunluk	6
2.1.3.3. Sıklık ve Süre	6
2.1.4. Endikasyonlar	7
2.1.4.1. Major Depresyon ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	7
2.1.4.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	8
2.1.4.3. Şizofreni ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	10
2.1.4.4. Anksiyete Bozukluğu ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	10
2.1.5. Yan etkiler	11
2.1.6. Kontrendikasyonlar	12
2.2. Sigara Bağımlılığı	13
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Epidemiyoloji	15
2.2.3. Tanı Kriterleri	15
2.2.4. Nikotin bağımlılığının Nöropsikofarmakolojisi	17
2.2.5. Sigara Kullanımı ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar	19
2.2.6. Sigara Bıraktırma Tedavileri	20
2.2.6.1. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	**24**
3.1. Etik Onay	24
3.2. Örneklem	24
3.3. tTMU Tedavi Kliniği Çalışma Protokolü	25
3.3.1. tTMU İçin Klinik Değerlendirme ve Tedavinin Başlatılması	25
3.3.2. tTMU Uygulaması	25
3.3.3. tTMU Tedavisinde Klinik İzlem	26
3.3.3.1. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)	26
3.3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu	26
3.3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği	26
3.3.3.4. Yale Brown Obsesyon ve Kompülsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)	26
3.3.3.5. PHQ-9 Hasta Sağlık Anketi	27

3.3.3.6. Fagerstörm Nikotin Bağımlılık Testi (FTND) …….. 27
3.3.3.7. Sigara Ağırlık İndeksi (SAİ) …….. 27
3.3.3.8. Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi Testi ……. 27
3.3.3.9. Sigara Arzusunu Ölçen Vizüel Analog Ölçek ……. 27
3.4. Verilerin Toplanması ……. 28
3.5. İstatistiksel Değerlendirme …….. 28
4. BULGULAR ……..…… 28
4.1. Hasta Grubunun Sosyodemografik Özellikleri ……. 28
4.2. Hasta Grubunun Psikiyatrik Tanıları, Ek Hastalık Tanıları ve Kullandıkları Psikotrop İlaçlar …… 29
4.3. Hasta Grubunda Uygulanan tTMU Tedavi Parametreleri ……. 30
4.4. Hasta Grubunun Sigara Kullanım Özellikleri ve tTMU'nun 0, 3, 6 ve 18. Haftalarında Sigara Kullanım Davranışının Karşılaştırılması ……. 30
4.4.1. Sigara Kullanım Özellikleri ……. 31
4.4.2. tTMU'nun 0, 3, 6 ve 18. Haftalarında Sigara Kullanım Davranışının Karşılaştırılması ……. 31
4.5. Hasta Grubunda Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerden 0, 3, 6 ve 18. Haftalarda Elde Edilen Puanların Karşılaştırılması …….. 33
4.6. Sigara İçme Davranışı ve Klinik Belirtilerin İlişkisi ……. 35
5. TARTIŞMA …… 36
5.1. tTMU Tedavisi Sonrasında Sigara Bağımlılığı ……. 37
5.2. tTMU Tedavisinin Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi …….. 39
5.3. tTMU Tedavisi Sonrası Klinik Belirtilerdeki Değişiklikler ile Sigara Bağımlılığındaki Değişiklikler Arasındaki İlişki ……. 40
5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları …… 41
7. ÖZET …… 43
8. ABSTRACT ……. 44
9. KAYNAKLAR …….. 45
10. EKLER …… 57

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT : Serotonin
ACC : Ön Singulat Korteks
ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
APA : Amerikan Psikiyatri Birliği
BAÖ : Beck Anksiyete Ölçeği
CANMAT : Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı
DLPFC : Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EEG : Elektroensefalografi
EKT : Elektrokonvülsif Tedavi
EMG : Elektromiyografi
FDA : Amerika İlaç ve Gıda Dairesi
GABA : Gamma Amino Butirik Asit
HF-tTMU : Yüksek Frekanslı Transkraniyal Manyetik Uyarım
KGI : Klinik Global İzlem
ICD : International Classification of Diseases
LF-tTMU : Düşük Frekanslı Transkraniyal Manyetik Uyarım
M1 : Primer Motor Korteks
MAO-A : Monoamin Oksidaz tip A
MAO-B : Monoamin Oksidaz tip B
MAOI : Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MDB : Major Depresif Bozukluk
MEP : Motor Uyarılmış Potansiyel
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
NAc : Nukleus Akumbens
nAChR : Nikotinik Kolinerjik Reseptör
NaSSA : Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan
NE : Norepinefrin
NICE : Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmellik Enstitüsü
NDRI : Noradrenalin Dopamin Geri Alım İnhibitörü
NIMH : Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
NNT : Number Needed to Treat
NYKT : Nikotin Yerine Koyma Tedavisi
OFC : Orbitofrontal Korteks
OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk
RANZCP : Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji
RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma
rMT : Dinlenme Motor Eşiği
SMA : Suplementer Motor Alan
SPBD : Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi Testi
SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TDD : Tedaviye Dirençli Depresyon
TMU : Transkraniyal Manyetik Uyarım
TSSB : Travma Sonrası Stres Bozukluğu
tTMU : Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım
USA : Amerika Birleşik Devletler
VAÖ : Sigara Arzusunu Ölçen Vizüel Analog Ölçek
VTA : Ventral Tegmental Alan
YBOCS : Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	**Sayfa**
Tablo 2.1. Tipik tTMU Parametreleri ……..	5
Tablo 2.1.5. tTMU Uygulaması Sırasında Oluşabilecek Yan Etkiler …….	11
Tablo 2.2.4. Nikotinin Etkisi ile Salınan Nörotransmitterler ve Etkileri ……..	17
Tablo 3.3.2. tTMU Protokollerine Göre TMU Parametreleri ……	25
Tablo 4.1. tTMU Tedavisi Alan Aktif Sigara Kullanıcısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri …….	28
Tablo 4.2. tTMU Tedavisi Alan Aktif Sigara Kullanıcısı Olan Hastaların Klinik Tanıları ve Kullandıkları İlaçlar ……..	30
Tablo 4.4.1. Sigara Kullanım Özellikleri ……..	31
Tablo 4.4.2. 0, 3, 6 ve 18. Haftalardaki Sigara Kullanım Davranışını Değerlendiren Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması …….	32
Tablo 4.5. 0, 3, 6 ve 18. Haftalardaki Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması …….	34
Tablo 4.6. Sigara İçme Davranışı ve Klinik Belirtilerin İlişkisi …….	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Transkraniyal manyetik uyarım (tTMU) serebral korteksin lokalize bir bölgesinde depolarize edici bir akımı indüklemek için tekrarlayıcı manyetik dalgaların kullanıldığı güvenli ve noninvaziv nöromodülatör bir yöntemdir. Bu yöntem, uygulandığı bölgedeki nöronlarda depolarizasyon oluşturacak bir manyetik alan yaratır (1). Manyetik darbeler tekrarlayan şekilde verildiğinde, işlem tekrarlayıcı adını alır. Manyetik darbeler yüksek (10-20 Hz) veya düşük (<1 Hz) frekansta verilebilir (2). Düşük frekanslı stimülasyon nöronal aktivitenin azalmasına neden olurken, yüksek frekanslı stimülasyon nöronal aktiviteyi artırır (3). TMU çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Son 10 yıl içinde önce depresyon daha sonra da OKB'nin tedavisi için FDA onayı verilmiştir. Uygulama alanı depresyon tedavisinde prefrontal korteks olup diğer psikiyatrik bozukluklarda prefrontal korteksin yanı sıra farklı kortikal alanlar da uygulama alanı olarak kullanılabilmektedir. Sigara bağımlılığı, dünya sağlık örgütünün (DSÖ) çalışmalarına göre popülasyonun üçte birini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (4,5). DSÖ sigara bağımlılığını 'düzenli olarak günde bir sigara içme' olarak tanımlamış, sigarayı "dünyanın en hızlı yayılan ve en uzun süren salgını" olarak gördüğünü ifade etmiştir. Sigara her yıl yaklaşık 5 milyon ölümle 'en yaygın önlenebilir ölüm nedeni' dir (6).

Sigara kullanan kişiler arasında sigarayı bırakma girişimleri yaygındır, ancak bırakma girişimlerinin çoğu başarısızlıkla sonuçlanır (7). Beş sigara içicisinden sadece biri mevcut farmakoterapiler ile sigarayı bırakabilmektedir. Uzun süreli yoksunluğun sürdürülmesindeki bu zorluğun temelinde hastalığın nörobiyolojik mekanizmasının iyi anlaşılmaması, bağımlılığın şiddetinin günlük sigara miktarı ve kullanım kalıplarının davranışsal raporların ötesinde ölçülememesi ve her birey için uygun bir terapötik planın tanımlanamaması olabilir (8). Sigara bağımlılığında görülen yüksek nüks oranının, sigaranın tetiklediği bilinçli özlemden ziyade, bağımlılık geliştikten sonra bu dürtüyü kontrol etme/inhibe etme yeteneği ile birlikte otomatik ya da bilinçaltından kaynaklanan sigara arama davranışının indüklenmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (9). Nitekim; sigara kullanan bireylerde çevrelerinde sigarayı çağrıştıracak ipuçlarına karşı hassas olmalarına sebep olabilecek dengesiz bir ödül yolağı ve bu yolak üzerindeki yönetici kontrol yolağının yetersiz olabileceği söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (10,11). Burada söz edilen yönetici kontrol yolağı dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), ön singulat korteks (ACC) ve alt frontal korteksten oluşmaktadır (12). Ödül yolağını ise orbitofrontal korteks (OFC), insular korteks, nükleus akumbens (NAc) ve ventral tegmental alan (VTA) oluşturmaktadır (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tekrarlayıcı TMU'nun nikotin bağımlılığında sigara tüketimini azaltabileceği (14,15) ve sigara içme isteği (16,17) üzerine terapötik bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Aktif sigara kullanıcılarında DLPFC'de hipoaktivasyon ve subkortikal alanlarda hiperaktivasyon olduğu (18) ve sol DLPFC hipoaktivasyonunun erken sigara nüksü için prognostik bir faktör olabileceği bildirilmiştir (19). Bu bulgular DLPFC hipoaktivasyonunun sigara içme kontrolü üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim; tTMU uygulamasının DLPFC fonksiyonlarını normalize ederek sigara ile ilgili özlem giderici etkisi olduğu gösterilmiştir (20). Prefrontal kortekse, özellikle sol DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı TMU'nun sigara bağımlısı ya da

sağlıklı kişilerde nikotin tüketimi ve içme isteğine yönelik etkin bir tedavi olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak tTMU'nun sigara bağımlılığı üzerine etkilerinin netleştirilmesi açısından daha fazla çalışma ve klinik deneyime ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D.'ye bağlı olarak hizmet veren TMU polikliniğinde, Haziran 2019-Mart 2020 tarihleri arasında major depresif bozukluk (MDB) ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısıyla tTMU tedavisi almış ve tedavisi tamamlanmış olan hastalar arasında, aktif sigara kullanıcısı olan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra tedaviye yanıt ve yan etkiler ile sigara içme isteğinin ve sıklığının retrospektif (geriye dönük) olarak analiz edilmesi planlanmıştır. Elde edilen verilerin başka tanılarla tTMU tedavisi alan ve aynı zamanda sigara içen hastalarda bu tedavinin sigara içme davranışı ve bağımlılık düzeyine etkisi konusunda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

2.1.1. Tarihçe

Beyin stimülasyonu ile ilgili ilk modern deneyler, Almanya'da Fritz ve Hitzig tarafından köpekler üzerinde ve Birleşik Krallık'ta Ferrier tarafından primatlar üzerinde uygulanmıştı. Uygulanan deneyler sırasında kafatası kaldırılan hayvanlarda korteksin merkezi bölgelerine verilen elektriksel uyarılmanın vücudun karşı tarafında harekete sebep olduğu gösterilmişti. Hayvanlardaki bu gözlemlerden birkaç yıl sonra Amerikalı bir cerrah olan Roberts Bartholow ilk kez insan beyninde faradik stimülasyon (bir çeşit alternatif akım) kullandı. 1874'te kafa derisi ve kafatası tümör tarafından aşınan bir hastada serebral korteksin bazı bölgelerini stimüle etti ve vücudun karşı tarafında hareket oluştuğunu gözlemledi (21).

20. yüzyılın başlarında, beyin cerrahları uygulayacakları cerrahi işlem sırasında temas etmekten kaçınmak isteyecekleri etkili korteks alanlarını lokalize etmek için rutin olarak kortikal stimülasyonu kullanmaya başladılar. Bununla birlikte; Beyni sağlam bir kafa derisi üzerinden uyarma girişimleri sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanıyordu (22). Normalde kafa derisinin yüzeyine iki elektrot bağlıyken uygulanan akımın çoğu elektrotlar arasındaki deri boyunca dağılır. Böyle bir uygulama sırasında akımın küçük bir kısmı kafatasının ve kafa derisinin yüksek direncini aşıp beyne ulaşabiliyordu. Nöronları aktive edecek güçte akım uygulandığında ise kafa derisinde çok daha büyük bir akım oluşuyordu ve ciltteki sinir uçlarının aktivasyonu ile kafa derisindeki kaslar elektriksel olarak kasılıp ağrı yaratıyordu. Pratikte karşılaşılan bu problemler nedeni ile etkin bir beyin stimülasyonu fikri beyin cerrahları tarafından uzun bir süre rafa kaldırıldı (21).

1980'de Merton ve Morton transkraniyal beyin stimülasyonu konusunu yeniden gündeme getirdiler. Kas liflerini deriden (kas siniri yoluyla değil) doğrudan aktive etmek için geliştirdikleri bir stimülatör kullandılar. Stimülatörü uyarıcı elektrotlar altında cildin direncini azaltacağını ve akımın beyne daha kolay nüfuz etmesini sağlayacağını düşündükleri oldukça yüksek bir voltajda çalıştırdılar. Yüksek şiddette bir atımın motor korteksi uyarması ile karşı tarafta hareket sağlanabileceğini buldular (23). Böylece beyin

stimülasyonu kavramı doğdu.

Transkraniyal manyetik uyarım ilk olarak Michael Faraday tarafından keşfedilen elektromanyetik indüksiyon prensibini kullanır. Burada manyetik alan yakındaki iletken yapılarda elektrik akımını indükleyen bir elektrik alanına neden olur. TMU uygulaması sırasında bobinden çıkan şiddetli bir atım 1 ms içinde 1 Tesla veya daha fazlasına hızla yükselip hızla azalarak bir manyetik alan üretir. Bu manyetik alan kafa derisine ve kafatasına çok az dirençle nüfuz edebilir ve indüklediği elektrik alanı ile beyinde bir akım oluşturur. Böylece özellikle serebral korteksin yüzeye yakın bölgelerinde nöron aksonlarını uyarıcı nitelikte konvansiyonel bir beyin akımı oluşur (24). TMU Merton ve Morton'un yöntemine göre daha kabul edilebilirdir çünkü TMU sırasında kafa derisinde indüklenen elektrik akımı korteksteki akıma göre oldukça küçüktür. Geliştirilen bu yöntem sayesinde son 50 yıl içerisinde TMU tedavi ve araştırma amaçlı kullanılan pratik bir yöntem haline geldi (21,25).

TMU tedavisi yıllar içerisinde psikiyatride MDB, OKB, şizofreni ve bağımlılık başta olmak üzere pek çok bozuklukta kullanılmak için araştırılmıştır. 2008 yılında ilk TMU cihazının en az bir ilaca yanıtsız major depresif bozukluk olgularının tedavisi için Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nden (FDA) onay alması sonrası klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (26). FDA, 2013 yılında migren tipi baş ağrıları için TMU'nun kullanımını onaylamış, son olarak da 2018 yılında OKB'de kullanımı için bir derin TMU cihazına ruhsat vermiştir. Ayrıca tTMU'nun tinnitus, ağrı sendromları, Parkinson hastalığı, tremor ve dirençli epilepsi tedavisinde, inme ya da travma sonrası nörolojik sekellerin nörorehabilitasyonunda da etkili olduğunu gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır. (27,28,29,30).

2.1.2. Teknik İlkeler

tTMU tedavisinde kullanılan stimülasyon cihazı, yüksek voltaj (400 V-3 kV) ve yüksek akım (4 kA – 20 kA) deşarj sistemine bağlı bir dönüştürücü bobinden oluşur (31) ve stimülasyon bobinine dik açılarda güçlü bir manyetik alan üreterek çalışır. İndüklenen manyetik alan 1-2.5 Tesla'ya kadar ulaşır ve çok kısa ömürlüdür (1 ms). Stimülasyon bobini kafaya teğet olarak yerleştirilirse, manyetik alan kafa derisine ve kafatasına minimum direnç ile nüfuz eder ve intrakraniyal dokuda ikincil bir girdap akımını indükler. Dokudaki elektrik alanı manyetik alana dik olarak oluşur ve stimülasyon bobindeki elektrik akımına göre ters bir yöne sahiptir (32). Homojen iletkenliğe sahip bir ortamda, indüklenen elektrik akımı TMU bobininin düzlemine paralel olarak çalışacaktır. İnsan beyni homojen olmaması ve indüklenen akımlar ile intrakraniyal dokularda doku iletkenliğindeki bölgesel farklılıklar olması nedeniyle iletkenlik bozulacaktır. Buna bağlı olarak; kesin akım dağılımları ancak doku çevresindeki elektriksel özellikler dikkate alınarak kapsamlı modelleme ile tahmin edilebilir (33). Elektriksel iletkenlikteki kafa içi farklılıklar TMU'nun tanısal kullanımı ile ilgilidir. Örneğin, TMU ile indüklenen girdap akımlarının kortikal veya omurga stimülasyonundan sonra beyin omurilik sıvısında yayılması, fasiyal sinirin intrakraniyal segmentinin veya omurilik sinirlerinin intraforaminal segmentinin etkili bir şekilde uyarılması için kullanılabilir (32).

Dokuda meydana gelen akım, kortikal nöronları etkin bir düzeyde uyarmak için kortikal aksonlarda dışarıya yönelik bir transmembran akımı (iyon akışı) üretmek ve

böylece aksiyon potansiyelini tetiklemek zorundadır. İndüklenen elektrik alanı ve kortekste ortaya çıkan akım, indüklenen elektromanyetik alanın değişim hızı (yani geçici türev) ile orantılıdır. Ayrıca uyarılmış doku akımı ve uyarılmış aksonlar (yani, uzaysal türev) arasındaki uzamsal ilişki, TMU'nun kortikal nöronlarda aksiyon potansiyelini indükleme etkinliğini belirler. Etkili membran depolarizasyonu indüklenen elektrik alanının zamansal ve uzamsal türevlerinin maksimum olduğu yerlerde meydana gelecektir (34). TMU tarafından indüklenen elektrik akımı, alan içindeki duyarlı aksonlarda dışarıya yönelik depolarizasyon ile sonuçlanır. Kortikal aksonlarda TMU tarafından indüklenen aksiyon potansiyelleri, diğer nöronlara transsinaptik olarak yayılarak nöronal aktivasyonun bağlı olduğu kortikal ve subkortikal bölgelere yayılmasına neden olur. Uyarım motor kortekse yapıldıysa kortikospinal yol ve periferik motor sinir boyunca ilerler ve motor uyarılmış potansiyel (MEP) olarak kaydedilebilen kas tepkilerine neden olur (32).

Manyetik uyarımın, nöronları geleneksel elektriksel uyarım yoluyla uyardığının altını çizmek gerekir (24). Manyetik uyarım terimi yanıltıcıdır çünkü manyetik alanın kendisi kortikal nöronları uyarmaz. Hızla değişen manyetik alan sadece sinir dokusunda bir elektrik akımı indüklemek için araç görevi görür. Kortikal aksonları depolarize eden ve aksiyon potansiyelini tetikleyen, indüklenen elektrik akımıdır. Elektromanyetik alanın kortikal dokuya en iyi şekilde ulaşması , bobinin düz yüzeyini teğetsel olarak primer motor korteksi (M1) üzerinden kafa derisine yerleştirilmesiyle elde edilir. TMU, cilt ile doğrudan elektrik teması gerektirmediğinden, cildin TMU'dan önce hazırlanması gerekmez. Bununla birlikte, cilt üzerinde optimal stimülasyon yerinin işaretlenmesi, bobinin doğru konumlandırılmasını kolaylaştırmak için yararlıdır (32).

TMU uygulaması sırasında tercih edilen bobinin tasarımı beyindeki uyarılmış alanın dağılımını etkiler. Basit bir dairesel bobin (7-10 cm çapında), sadece bobinin altındaki alanda belli bir miktarda akımı indükler. Üst üste binen iki dairesel sarmaldan oluşan sekiz şeklindeki bobinde ise dairelerin kesişimi altındaki alanda akım indüklenir ve tek bir alana yönelen bobine göre daha odaklı ve iki kat daha güçlüdür. Uyarılan manyetik alan bobinlerin çaplarına ve stimülasyon yoğunluğuna bağlıdır ancak genel bir kural olarak, en yaygın kullanılan 8 şeklindeki bobinin etki alanının 2-4 cm karelik bir alan olduğu söylenebilir (35). 8 şeklindeki bobinin merkezi, etkili kortikal stimülasyon sağlamak için hedef bölge üzerine yerleştirilmelidir. İndüklenen akım, bobinin merkezinde dış kenarlara göre iki-üç kat daha yüksek olduğu için, sekiz şeklinde bobin farklı bir kortikal bölgenin nispeten seçici bir uyarılmasına izin verir. Sekiz şeklindeki bobinin odak noktası, araştırma uygulaması veya haritalamanın gerekli olduğu belirli klinik durumlar için önemlidir (32).

TMU'nun derinlik penetrasyonu sınırlıdır, çünkü indüklenen elektromanyetik alan, bobine olan mesafenin artmasıyla birlikte katlanarak azalır. Bu, M1'in etkili bir şekilde uyarılması için gereken yoğunluğun, uyarıcı bobin ile kortikal hedef alan arasındaki mesafe ile arttığı anlamına gelir. Bu nedenle, bobin doğrudan başlığın üzerine bobin ve korteks arasındaki mesafeyi en aza indirecek şekilde hastanın kafasına paralel yatay düzlemiyle yerleştirilmelidir. Doku penetrasyonu uyaran yoğunluğu ve bobin çapı ile artar. Ancak geniş çaplı bir bobin kullanılsa ve TMU maksimum yoğunlukta uygulansa bile, TMU temporal loblar, talamus ve bazal gangliyonların medial kısmı gibi serebral hemisferlerin derinlerinde bulunan sinir yapılarını uyaramayacaktır. Birincil motor el

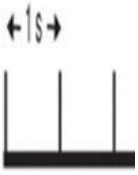
bölgesine (M1-el) uygulanan düşük yoğunlukta TMU zaten etkilidir, çünkü bu alan büyüktür ve yerleşim olarak yüzeye yakındır. Primer motor bacak bölgesine (M1-bacak) etki etmek için ise genellikle daha yüksek yoğunlukta uyarım gereklidir, çünkü M1'in bu kısmı interhemisferik aralığa gömülüdür ve bu da bobin ve korteks arasında daha büyük bir mesafeye neden olur (32).

TTMU'nun etkinliği uygulandığı stimülasyon parametrelerine göre değişmektedir.

2.1.3. Stimülasyon Parametreleri

tTMU'nun uygulaması sırasında tüm kliniklerde istenen fizyolojik etkiyi yaratmak üzere mevcut kanıtlara dayandırılmış ortak bir protokolün izlenmesini sağlamak amacıyla 4 parametre belirlenmiştir; lokasyon, yoğunluk, sıklık ve süre (36). Tablo 2.1'de tipik tTMU parametreleri ile ilgili bir örnek gösterilmiştir (37). TMU tedavisi uygulanan klinikler bu parametreleri kendi deneyimlerine ve kullandıkları TMU cihazına göre farklı şekillerde uygulayabilirler.

Tablo 2.1. Tipik tTMU parametreleri

tTMU metodu	Patern	Puls Modu	Frekans (Hz)	Total Atım Dizisi	Her Dizideki Atım	Atım Dizileri Arasındaki Süre (sn)	Bir Seanstaki Toplam Atım	Bir Seans Süresi (dk)
HF-tTMU		Tekli Atım	≥10	60	50	25	300	30
LF- tTMU		Tekli Atım	≤1	1	1200	0	1200	20

2.1.3.1. Lokasyon

İstenen fizyolojik etkiler kesin bir kortikal bölgenin uyarılmasına bağlı olduğundan TMU'nun terapötik kullanımı için kortikal hedefin saptanması önemli bir parametredir. Örneğin; depresif bozukluk protokollerinde genellikle DLPFC hedeflenir. Kortikal hedef seçildikten sonra, bobini hedefe yöneltecek şekilde nasıl konumlandıracağımızı belirlemek önemlidir. Lokasyonu belirlemek için altın standart nöronavigasyondur. Bu yöntem önce hastanın beynini taradıktan sonra stimülasyon için kortikal hedefi tanımlamayı gerektirir. Ayrıca hastanın kafasının ve TMU bobinin uzaysal konumunun entegrasyonunu sağlayan yazılıma sahip bir sensör kullanılarak yapılır (38). Tüm bunlardan dolayı klinik pratikte kullanım için pahalı bir yöntemdir (37). Nöronavigasyon

yokluğunda anatomik yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler, hedefi tahmin etmek için anatomik yer işaretlerine dayanır. Klinik pratikte en çok kullanılan sistem EEG 10-20 sistemidir. DLPFC'nin konumunu belirlemek için EEG 10-20 sisteminde bilinen üç ölçüme (kafa çevresi, tragus-tragus mesafesi ve nasion-inion mesafesi) dayalı olarak kullanılabilen Beam F3 adında bir yazılım geliştirilmiştir (39). Bu sistemde, DLPFC'nin F3 elektrodunun altında olduğu tahmin edilmektedir. Bu yöntem kortikal hedefi saptamada nöronavigasyona yakın bir hassasiyet düzeyi göstermiştir (40). DLPFC'nin lokalizasyonunu belirlemek için kullanılan başka bir yöntem ise, "5 cm kuralı" denilen ve kortikal hedefin primer motor korteksin 5 cm önüne yerleştiği tahmin edilerek uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntem artık modası geçmiş olarak kabul edilmektedir ve klinik uygulamada nadiren kullanılmaktadır, çünkü prefrontal korteksin değişen kafa boyutlarında bulunmasında güvenilmez olduğu gösterilmiştir (38).

2.1.3.2. Yoğunluk

Klinik uygulama sırasında TMU'nun yoğunluğu hastanın dinlenme motor eşiğinin yüzdesine göre belirlenir. Dinlenme motor eşiği (rMT), 10 denemenin en az beşinde 50 uV genlik veya daha fazla bir motor uyarılmış potansiyel (MEP) üretmek için gerekli toplam stimülatör çıkışının minimum yüzdesi olarak tanımlanır. Dinlenme motor eşiği, genellikle eli temsil eden motor korteks hedeflenerek uygulandığında elin kontralateral küçük bir kasında (örn., Abductor pollicis brevis, ilk dorsal interosseöz veya abdüktör digiti minimi kası) EMG'de 50 μV üzerinde bir genliğe ulaşması beklenen potansiyeli ifade eder. rMT'nin ölçülmesi önemlidir; çünkü belirli bir TMU yoğunluğunun, motor kortekse ulaşacak ve depolarize edecek kadar güçlü bir manyetik alan oluşturduğuna dair kanıt sağlar. "Etkin nokta" minimum dinlenme motor eşiğinin tanımlandığı alandır (41). rMT ölçüldükten sonra uygulanacak protokolün önerdiği yoğunluğu yakalamak için rMT yüzdesi hesaplanır. Geleneksel tTMU protokolleri rMT'nin %100 ile %120'sini önermektedir. Yoğunluğun klinik sonuçlar için önemi belirsizdir ancak rMT'nin %100'üne eşit ya da daha yüksek yoğunluklarda uygulanması önerilmektedir (42).

2.1.3.3. Sıklık ve Süre

Yüksek frekanslı tTMU (HF-tTMU) ve düşük frekanslı tTMU (LF-tTMU) protokolleri genellikle uyarıcı veya inhibitör olarak tarif edilir. Yüksek frekanslı tTMU seansı için tipik parametreler, 15-45 dakika arasında sürecek her bir seansta 10 Hz'de 5 saniyede bir verilen ve atım dizileri arasında 20 ila 40 saniyelik bir duraklama ile verilen toplam 1.200-3.000 atımı içerir. Yüksek frekanslı stimülasyonda atım dizileri arasında bir aralık verilmesi güvenlik protokollerince önerilir. Düşük frekanslı stimülasyonda atım dizileri arasında aralık gerekmez, bu nedenle seanslar nispeten daha kısa bir sürede 600-1.500 atım ile 1 Hz'de (dakikada 60 atım) sürekli bir atım dizisi içerebilir (43).

Klinik pratikte kullanılan bir diğer TMU protokolü aynı seansta yüksek ve düşük frekans protokollerinin kombinasyonunu içerir. Yüksek ve düşük frekansta stimülasyonlar eş zamanlı ve ardışık bir şekilde kontralateral beyin bölgelerine uygulandığında bu yöntem "bilateral" tTMU olarak tanımlanır. Diğer bir yöntem ise ikinci protokolün etkilerini arttırmak için (örneğin, düşük frekans stimülasyonun etkilerini

arttırmak için düşük frekanslı stimülasyon öncesi yüksek frekanslı stimülasyon uygulamak), başka bir protokolden önce aynı beyin bölgesine spesifik bir tTMU protokolü uygulanmasıdır (44).

2.1.4. Endikasyonlar

Nörolojik veya psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek için tTMU uygulamanın mantığı, stimülasyon sonrasında kalıcı etkiler elde edilmesi için beynin plastisitesinin değiştirilebilmesidir. Manyetik uyarım aracılığıyla plastisite sürecini tetiklemek amaçlanır. TMU uygulaması, genellikle erken dönemde sinaptik kuvveti değiştirmeyi amaçlarken, daha uzun süreli uygulamalar filizlenme ve dendritik dikenlerin değiştirilmesi gibi daha uzun süreli anatomik değişiklikleri tetiklemeyi hedefler. Temel sinaptik fizyolojiye benzer bir şekilde, sinaptik gücün güçlendirilmesine genellikle uzun süreli kuvvetlendirme (LTP) denir ve depresif bozuklukların tedavisinde bu yöntem tercih edilir (45). Aşağıda tTMU tedavisinin endike olduğu psikiyatrik bozukluklar literatür eşliğinde ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.

2.1.4.1. Major Depresif Bozukluk ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

Major depresif bozukluk; en az 2 haftadır devam eden, kişinin sosyal, mesleki ve diğer önemli işlevsellik alanlarında anlamlı sıkıntı ve bozulmaya yol açan depresif duygudurum veya ilgi veya haz kaybıdır (46).

MDB'nin prefrontal korteks ve limbik sistem bozuklukları ile ilişkisinin nörogörüntüleme çalışmalarıyla ortaya konmasıyla birlikte TMU uygulamasının MDB'ye etkinliği üzerinde durulmaya başlanmış ve DLPFC'ye uygulanan tTMU'nun akut antidepresan özellikleri birçok çalışmada kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (47).

Yüksek frekanslı tTMU'nun etkinliğini ölçmeye yönelik yapılan 29 randomize kontrollü klinik çalışmanın (RKÇ) incelendiği bir meta analizde (N=1.371) DLPFC'ye tTMU uygulamasının MDB'de etkin olduğu ve yanıt açısından havuzlanmış odds oranının 3.3, tedavi edilmesi gereken sayısının (number needed to treat-NNT) 6 olduğu; remisyon açısından havuzlanmış odds oranının 3.3 ve NNT'nin 8 olduğu bildirilmiştir (48). Başka bir meta analizde 16 çift kör sham kontrollü RKÇ incelenmiş ve DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı tTMU'nun istatiksel olarak anlamlı düzeyde antidepresan etkinliği olduğu ortaya konulmuştur (49).

Antidepresan kullanmayan MDB hastalarında tTMU etkinliğini ölçmeye yönelik çok merkezli çalışmalar incelendiğinde; ilaç endüstrisi tarafından desteklenen bir çalışmada sekiz şeklindeki bobin ile uygulanan tTMU etkin ve güvenli bulunmuş; sham tTMU'da %15 yanıt ve %8 remisyon oranları bulunurken, aktif tTMU'da %24 yanıt ve %17 remisyon oranları gösterilmiştir (50). Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından yapılan sekiz şeklindeki bobin ile uygulanan yüksek frekanslı tTMU çalışmasında sham tTMU için yanıt ve remisyon oranları %5 iken, aktif tTMU için ise %15 yanıt ve %14 remisyon oranları bildirilmiştir (51). Bu konuda ilaç sektörü sponsorluğunda ve H1 bobini ile uygulanan bir tTMU çalışmasında ise sham tTMU için

%28 yanıt ve %14 remisyon oranları, aktif tTMU için %37 yanıt ve %30 remisyon oranları saptanmıştır (52).

TMU uygulamasının MDB'de etkinliğine yönelik çalışmaların çoğu tedaviye dirençli olgular üzerinden yürütülmüştür ve bunun nedenlerinin uygulamanın maliyeti ve etkinliği ile ilgili kaygılar, tTMU uygulamasının EKT'ye alternatif bir tedavi olarak görülmesi ve FDA tarafından TMU uygulamasına verilen ruhsatın tedaviye dirençli depresyon (TDD) olgularına yönelik olması olabileceği söylenmiştir (51).

EKT, LF-tTMU, HF-tTMU yöntemlerinin etkinliğinin ve güvenirliğinin karşılaştırıldığı 25 çalışmanın incelendiği bir meta analizde; en etkili tedavinin EKT, en iyi tolere edilenin sağ DLPFC'ye uygulanan düşük frekanslı tTMU, etkinlik ve tolerabilite açısından en uygun ve dengeli yöntemin ise sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı tTMU'nun olduğu bildirilmiştir (53). EKT ve TMU etkinliğini karşılaştıran 9 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta analizde ise tTMU parametrelerinin tedavi etkinliğindeki önemine dikkat çekilmiş ve 20 Hz'un 10 Hz'ye göre, >1200 günlük atım sayısının daha az atım sayısına göre, >%100 motor eşik amplitüdün daha düşük motor eşik uygulamasına göre, 4 hafta ve üzerindeki tedavi süresinin daha az süreyle uygulanan tTMU tedavisine göre daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Bu şartlar sağlandığı takdirde tTMU'nun EKT kadar etkili olabileceği ve TDD'de EKT'nin yerini alabileceği söylenmiştir (54).

MDB'de TMU'nun etkili ve güvenli uygulanması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Güncel tedavi kılavuzlarından, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT) ve Avustralya Yeni Zelanda Psikiyatristler Koleji (RANZCP) kılavuzlarında tTMU uygulaması bir antidepresan tedaviye yanıtsız MDB olgularında önerilirken, Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzunda tedaviye dirençli depresyon (TDD) olgularında uygulanması önerilmektedir (55). Öte yandan; tTMU'nun akut depresif atak tedavisinde (50) ve idame tedavisinde (56) rolü olduğu bir çok çalışma tarafından gösterilmiştir.

2.1.4.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

OKB obsesyon ve/veya kompülsiyonlarla karakterize, akademik, sosyal, kişilerarası ilişkiler ve mesleki alanlarda işlevselliğin önemli ölçüde bozulduğu, genellikle kronik seyirli, toplumun yaklaşık %1-2'sini etkileyen ruhsal bir bozukluktur. Obsesyon istenmeyen, girici, kişiye rahatsızlık veren düşünce, imge, imaj ve dürtüler olarak tanımlanırken, kompulsiyonlar ise obsesyonların neden olduğu sıkıntı duygusunu azaltmaya yönelik, kişinin belirli kurallara göre gerçekleştirilmek zorunda hissettiği yineleyici davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanmaktadır (57).

OKB hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisi çok sayıda terapötik seçeneğe rağmen ilaca karşı toleranssız oldukları veya sadece kısmen iyileştikleri ve işlevselliklerini bozan kalıcı semptomlardan ötürü tatmin edici bir yanıta ulaşamazlar. Bu durum tedaviye dirençli OKB vakaları için nöromodülasyonu da içeren terapötik alternatifler aranmasına sebep olmuştur. OKB'nin fronto-striato-pallido-talamik yolakta (DLPFC, OFC, medial prefrontal korteksler, SMA, ön singulat gyrus ve bazal ganglion)

disfonksiyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu yolaktaki işlevsiz alanların aktivitesini değiştirmek amaçlı beyin stimülasyon teknikleri kullanılmaya başlanmış ve bu tekniklerin etkinliğini ölçmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (58).

OKB'de tTMU'nun etkinliğini ölçmeye yönelik yapılan, 282 kişinin dahil edildiği 10 RKÇ'nin incelendiği bir meta analizde, Y-BOCS skorlarında azalma değerlendirildiğinde, aktif ve sham tTMU uygulamaları arasında aktif tTMU lehine anlamlı ve orta büyüklükte bir fark olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada aktif tTMU alan hastalarda %35 yanıt oranı görülürken, sham tTMU alan hastalarda %13 yanıt oranı olduğu; OFC veya SMA'ı hedef alan LF-tTMU uygulamalarının ise OKB ile ilişkili semptomları azaltmak için en etkili yöntemler olduğu bildirilmiştir (59).

Sağ ve sol DLPFC'yi hedefleyen düşük veya yüksek frekanslı aktif ve sham kontrollü tTMU tedavisinin etkinliğini inceleyen üç farklı çalışmada iki hafta süren tedavi sürecinin sonunda aktif ve sham tTMU grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (60,61,62). Bu çalışmaların sadece birinde yüksek frekanslı tTMU sol DLPFC'ye 4 hafta boyunca uygulanmaya devam ettiğinde hastaların HAM-D skorlarındaki azalmaya paralel olarak YBOCS skorlarında azalma olduğu görülmüştür (62). DLPFC'ye uygulanan tTMU yönteminin antidepresan ve anksiyolitik etkilerine rağmen OKB için uygun bir kortikal hedef olmayabileceği belirtilmiştir (63).

21 dirençli OKB hastasının dahil edildiği randomize tek kör sham kontrollü bir çalışmada bilateral DLPFC üzerine HF-tTMU uygulamıştır. Aktif tTMU alan grupta KGİ ve OKB semptomlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir. Çalışmada OKB patofizyolojisinde gözlenen striatal ve talamik aktiviteyi baskılayan DLPFC aktivitesinin yetersiz olabileceği ve TMU uygulamasının bu etkiyi strital aktiviteyi baskılayarak sağlamış olabileceği belirtilmiştir (64). Öte yandan; randomize sham kontrollü çift-kör 18 hastanın dahil edildiği bir çalışmada SMA'ya düşük frekanslı tTMU uygulanmıştır. Tedaviye dirençli OKB hastalarında aktif tTMU alan grupta tedavi sonunda YBOCS skorlarında %25 azalma ve iki grup arasında tedaviye yanıt oranında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (63). Çift kör sham kontrollü başka bir çalışmada ise önce DLPFC'ye, sonra SMA'ya düşük frekanslı tTMU uygulanmıştır. Tedavi bitiminde iki grupta da OKB, duygudurum ve anksiyete belirtilerinde düzelme olmakla beraber iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (65).

12 OKB tanılı hastaya SMA üzerine LF-tTMU uygulanan bir çalışmada YBOCS skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir (66). LF-tTMU'nun bu bölgeye uygulamasının orbito-fronto-kortikal devrelerdeki hiperaktivite üzerine inhibisyon etkinliği olduğu (67,68) ve SMA ile birlikte OFC'deki aktiviteyi normalize ederek OKB'de girici düşünceler, dürtüler ve yineleyen motor cevapları inhibe ettiği düşünülmektedir (63).

Sham kontrollü 23 hastanın dahil edildiği bir çalışmada üç hafta boyunca sol OFC'ye düşük frekanslı tTMU uygulanmıştır. Aktif tTMU grubunda diğer gruba oranla, tedavi bitiminden sonra 3. ve 10. haftalarda da devam eden YBOCS skorlarında anlamlı bir azalma bulunmuştur. Ancak bu fark tedavi bitiminin 12. haftasında kaybolmuştur. OFC'ye düşük frekanslı tTMU uygulamasının geçici olarak iyileştirici gücü olabileceği belirtilmiştir (69).

19 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çapraz tasarımlı bir çalışmada sağ OFC üzerine sham veya LF-tTMU (1Hz, %120 MT, 1200 atım, 1 hafta) arada 1 aylık

temizlenme (washout) periyodu olmak üzere 2 kez 1'er hafta süreyle uygulanmış ve tedavi bitiminde PET çekilmiştir. Tedavinin 2. periyodunda aktif tTMU alan grupta YBOCS puanında azalma ve PET görüntülemede ise bilateral OFC metabolizmasında düşüş gözlenmiştir (70).

OKB'de 20 yıldır devam eden literatürdeki tüm çelişkili TMU çalışmalarına rağmen, hangi frekansta ve hangi kortikal alanı hedefleyen bir tTMU uygulamasının daha etkili ve uzun süre kalıcı olabileceği konusu hala netlik kazanmamıştır (58).

2.1.4.3. Şizofreni ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

Şizofreni psikoz olarak adlandırılan klinik özelliklerin heterojen bir şekilde karışımı ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Bu klinik özellikler; halüsinasyonları, delüzyonları, anormal duyguları, kognitif problemleri ve anormal davranışları kapsamaktadır. Klinik teşhis; bu karakteristik belirti ve semptomların zaman seyri, işlevsellik üzerindeki olumsuz etkileri ve idiyopatik doğaları temelinde yapılır (71).

Şizofrenide pozitif (özellikle işitsel halüsinasyonlar) ve negatif semptomların tedavisinde TMU'nun etkinliğini ölçmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Sol temporoparietal kortekse düşük frekanslı tTMU uygulanan şizofreni tanılı hastalarla ilgili yapılan birçok çalışmada tTMU'nun işitsel halüsinasyonları azaltabileceği hipotezi desteklenmektedir (72,73). TMU dozunun tedavinin etkinliği ile ilgili olduğunu gösteren bazı göstergeler şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda da dikkat çekmektedir. Motor eşiğinin yüzde 80'ini doz parametresi olarak belirleyen üç gözden geçirilmiş çalışmadan biri işitsel halüsinasyonların azaltılmasında olumlu sonuçlar (% 33) gösterirken; MT dozunun yüzde 90'ını kullanan 12 çalışmanın yedisi (% 58) ve MT dozunu yüzde 100 veya daha yüksek bir dozda kullanan iki çalışmanın ikisi de (% 100) işitsel halüsinasyonların azaltılmasında olumlu sonuçlar göstermiştir (74). Bununla birlikte, TMU dozu ile işitsel halüsinasyonların tedavisinde etkinliği arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla veri gerekmektedir. TMU'nun etkinliği araştırılırken dirençli semptomlar ve antikonvülzan gibi ilaçların kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda TMU tedavi etkilerinin azaldığı kaydedilmiştir (72,75).

Yüksek frekanslı tTMU uygulanan şizofreni tanılı hastalarda negatif semptomlarda iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (73,76). DLPFC'e uygulanan tTMU'nun negatif semptomları azaltması ve bilişsel işlevleri iyileştirmesi (77) oldukça umut vericidir.

Sonuç olarak; tTMU, önemli bir komplikasyonu veya nörokognitif hasarı olmayan ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğundan şizofrenide tedaviye dirençli işitsel halüsinasyonlar ve negatif semptomlar için potansiyel olarak ilgi çekici bir tedavi yöntemidir.

2.1.4.4. Anksiyete Bozuklukları ve Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

Kişinin kendi vücudunda veya dış çevrede algıladığı belirli uyaranları tehdit ve tehlike olarak yorumlamasıyla yaşadığı ve kontrol edemediği sürekli korku, sıkıntı,

endişe ve gerginlik belirtileri ve bunlara eşlik eden belirli olay ve durumlardan kaçınma davranışları genel olarak anksiyete bozukluklarını oluşturur. Gerginlik, titreme, çarpıntı, baş dönmesi, terleme gibi otonomik sinir sistemini ilgilendiren belirli bedensel belirtiler anksiyetenin bedensel göstergeleridir. Anksiyete şiddetli olduğunda, uzun süre devam ettiğinde veya kontrolden çıktığında bu durum anksiyete bozukluğuna işaret eder. Bu gruptaki hastalıklarda, anksiyetenin kaynağına göre çeşitlilik gösteren farklı alt tipler bulunur: yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu, post-travmatik stres bozukluğu, özgül fobi gibi (78).

TMU'nun anksiyete ve travma ile ilişkili bozukluklar gibi nöropsikiyatrik bozukluklar için etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Açık etiketli, randomize çift kör bir çalışmada sağ DLPFC'e uygulanan düşük frekanslı tTMU tedavisinin panik bozukluk ve major depresyon semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür (79). Sağ DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı tTMU tedavisinin yaygın anksiyete bozukluğuna etkisini inceleyen randomize çift kör ve sham kontrollü bir klinik çalışmada hastaların kaygı düzeylerinin klinik olarak anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (80).

Travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) sağ ve sol DLPFC'e yüksek ve düşük frekanslı tTMU uygulamasının etkilerini araştıran bir çalışmada, sağ ve sol DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı tTMU'nun TSSB semptomlarında önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmektedir. Sağ DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı tTMU tedavisinin hastalarda farmakoterapinden bağımsız olarak tek başına kaygı bileşenini azaltabileceği söylenmiştir. Ayrıca serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) alan hastalarda tTMU uygulamasının SSRI tedavisinin neden olduğu anksiyolitik etkiyi artırabileceği ve böylece nöromodülatör tedavide etkin bir yaklaşım olarak benimsenebileceği belirtilmiştir. Depresif komponenti ağır basan TSSB hastalarında ise sol DLPFC üzerine uygulanan yüksek frekanslı tTMU tedavisinin daha faydalı olacağı gösterilmiştir. Bu çalışma prefrontal korteksin modülasyonunun TSSB'nin temel semptomlarını hafifletebileceğini ve özellikle sağ DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı tTMU tedavisinin TSSB için iyi bir strateji olabileceğini düşündürmektedir (81). Sonuç olarak, tTMU'nunn anksiyete bozukluğu ve TSSB tanılarına yönelik etkinliğinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.5. Yan Etkiler

Tekrarlayıcı TMU kullanımı ile ilişkili olduğu bilinen tüm yan etkiler Tablo 2.1.5'de özetlenmiştir (43).

Tablo 2.1.5. tTMU Uygulaması Sırasında Oluşabilecek Yan Etkiler

Yan Etki	Düşük Frekanslı tTMU	Yüksek Frekanslı tTMU
Nöbet İndüksiyonu	Nadir (genellikle koruyucu etkili)	Olası (epileptik hastalarda %1.4 risk artışı ihtimali, normallerde %1'den az)

Geçici akut hipomani indüksiyonu	Nadir	Sol prefrontal stimülasyonu takiben olası
Senkop	Epifenomenon olarak mümkündür (yani doğrudan beyin etkisi ile ilişkili değildir)	
Geçici baş ağrısı, lokal ağrı, boyun ağrısı, diş ağrısı, parestezi	Sık*	Sık*
Geçici İşitme değişiklikleri	Mümkün	Mümkün
Geçici bilişsel/nöropsikolojik değişiklikler	Genel olarak ihmal edilebilir**	Genel olarak ihmal edilebilir**
Kafa derisinde yanıklar	Rapor edilmemiştir	Ara sıra bildirildi
Elektrik devrelerinde indüklenen akımlar	Teorik olarak mümkün, ancak sadece TMU;;beyin stimülatörleri, pompalar, koklear implantlar gibi elektrikli cihazlara yakınsa gerçekleşebilir	
Yapısal beyin değişiklikleri	Tutarsız	Tutarsız
Diğer geçici biyolojik etkiler	Rapor edilmemiş	Geçici hormon (TSH) ve kan laktat seviyeleri değişir

* TMU'nun en yaygın yan etkisi ağrıdır. Yaşanan ağrının şiddeti, bireysel duyarlılığa, kafa derisi konumuna, bobin tasarımına, stimülasyon yoğunluğuna ve sıklığına bağlı olarak kişiden kişiye değişir. Hastalar TMU'nun ağrıya neden olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Ağrının oluşmasında trigeminal stimülasyonun bir rol oynaması muhtemel olsa da, tTMU sonrası oluşan ağrıya neyin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Diş ağrısı da dahil olmak üzere TMU sırasında lokal ağrı yaşayan hastaların çoğunda etki hızla kaybolur. Bununla birlikte baş ağrısı zaman zaman TMU uygulamasından sonra da devam edebilir; bu durumda oral yoldan verilen yaygın bir analjezik yardımcı olabilir (43).

** Bilişsel alanda, TMU (istenen ve istenmeyen) potansiyel olarak uzun süreli değişiklikler üretebilir. TMU, hastaların işlem sonrası yapılan bilişsel düzeyi ölçmeye yönelik testlerde daha iyi veya kötü performans göstermesini sağlayabilir. TTMU'nun tek bir seans uygulamasından hemen sonra dahi ortaya çıkabilen bu tür etkilerin beyin sinyalinin baskılanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (82) ve bir güvenlik sorunu ortaya çıkarabileceği düşünülmemiştir (83).

2.1.6. Kontrendikasyonlar

tTMU, baş-boyun bölgesinde ferromanyetik metal nesneler olan hastalara uygulanmamalıdır. Zira; TMU ile ortaya çıkan manyetik alan girdap akımlarını indükleyerek nesnelerin ısınmasına ve çevre dokularda termal yaralanma riski oluşmasına neden olur. TMU manyetik alanı ayrıca metal nesnelerin hareketini de indükleyebilir. TMU öncesi değerlendirmede hastanın vücudunda metal plakalar, klipsler, elektrotlar, pompalar, uyarıcılar, koklear implantlar, kalp pili gibi cihazlar ve ferromanyetik mürekkepten yapılmış dövme ve kalıcı piercingin varlığı sorgulanmalıdır (84).

tTMU beyindeki derin beyin stimülatör (DBS) elektrotlarında istenmeyen

akımların indüklenmesine neden olabilir. Bu nedenle DBS daha fazla güvenlik testi yapılana kadar TMU için bir kontrendikasyondur (85).

Baş-boyun dışındaki bölgelere implante edilen metaller (örneğin kalça protezi) genellikle güvenli kabul edilir, çünkü manyetik alan bobinden uzaklaştıkça hızla azalır (86). Ferromanyetik olmayan ortodontik materyalin (örn. diş telleri, implantlar, dolgular) tTMU ile güvenli olduğu kabul edilir. tTMU'nun sol servikal bölgede implante edilmiş vagus sinir stimülasyonu (VNS) ve ön göğüs duvarında bulunan kalp pili cihazları üzerindeki potansiyel etkisini değerlendiren sınırlı güvenlik verileri vardır. Bu nedenle, bu bu hastalarda tedaviye başlamadan önce ilgili uzmanlarla konsültasyon önerilir (87).

Bobinden uzaklaştıkça manyetik alan hızla zayıfladığı için gebelik durumunda uygulanması halinde fetüsün TMU'dan doğrudan etkilenmesi olası görünmemektedir. Şu ana kadar depresif bozukluk protokolü uygulanmış gebe kadınlarda çocukta hiçbir yan etki gelişmediğini gösteren olgu sunumları bulunmaktadır (88,89). Bununla birlikte, klinisyenlerin gebelikte tTMU uygulaması durumunda her vaka için risk/fayda oranını düşünerek karar vermesi önerilir (43).

tTMU sırasında nadir görülen bir olay olan tonik-klonik nöbet, motor korteksin doğrudan uyarılması veya nöronal uyarımın motor kortekse yayılması ile bitişik beyin bölgelerinin uyarılması ile ilgilidir (43). Kontralateral elin TMU sırasında seğirme veya hareket belirtileri açısından incelenmesi, stimülasyonun tonik-klonik hareket paterni ile genel nöbet indüksiyonuna yol açabilecek bir uyarımın prefrontalden primer motor kortekse yayılmamasını sağlayabilir. Sekiz şeklindeki bobinin klinik kullanımı sırasında tTMU kaynaklı nöbet riskinin 30.000'de 1 (% 0.003) olduğu tahmin edilmektedir (90). 3 büyük ölçekli kontrollü klinik çalışmanın 2'sinde nöbet bildirilmemişken (50,91), sonuncusunda (52) önceki gece yoğun alkol kullanan bir hastada nöbet meydana gelmiştir. TMU ile ilişkili nöbet olaylarının çoğunun, öncesinde de nöbet riski olan hastalarda veya stimülasyon parametrelerinin önerilen güvenlik aralıklarını aştığı durumlarda meydana geldiği görülmüştür. Nöbet eşiğini düşüren ilaçların (örneğin, imipramin, bupropion, klozapin) eş zamanlı kullanımı, tedavi sırasında veya sonrasında tTMU'nun neden olduğu nöbet riskini artırabilir (47).

Son olarak, meta-analizler tTMU tedavisi alan unipolar veya bipolar depresif bozukluğu olan hastalarda tedaviye bağlı mani/hipomani riskinin artmadığını göstermiştir (37).

2.2. Sigara Bağımlılığı

Sigara tütün bitkisinin yapraklarının kurutulup kıyılarak özel ince kağıtlar ile sarılarak elde edilen keyif verici bir maddedir. Tütün sigara dışında başka şekillerde de tüketilmektedir fakat insanlar tarafından günümüzde en fazla bilinen ve en sık tüketilen tütün ürünü sigaradır (4). DSÖ'nün tanımına göre her gün en az bir kez bir tütün ürünü içen kişiler düzenli içicidir. Sigara, daha çok alışkanlık yapıcı, daha az zevk verici bir bağımlılık türü olarak kabul edilmektedir. Sigara bağımlılığı, DSÖ'nün çalışmalarına göre popülasyonun üçte birini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (4,5). Dünya çapında bir milyardan fazla insan sigara içmektedir. Sigara içimi birçok ölümcül hastalığın başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir (78).

2.2.1. Tarihçe

Tütün tarımının Milattan Önce 6000 yılında Amerika kıtasında başladığı ve bu tarihten 4,500 yıl sonra Orta Amerika'da yaşayan, Mayalar'ın tütün kullanıldığı tarih kitaplarına geçmiştir. Yerliler önceleri kuru tütün yapraklarını sararak veya ufalayarak ilkel pipolarda kullanmaktaydı. Bazılarının ise tütünden yapılmış sakızları çiğnedikleri, tütün tozlarını derilerine sürdükleri veya lavman gibi kullandıkları anlaşılmaktadır. Sonraları tütün üretimi ve kullanımı kuzeyde Kızılderililer, güneyde de İnkalar tarafından benimsenmiştir. Avrupalılar tütünü 1492 yılında Küba'ya ayak basan Christopher Columbus sayesinde öğrenmişlerdir. Aslında Columbus'un amacı yeni kıtada altın bulmak iken Küba adasındaki yerlilerin dini törenlerde ve şölenlerde keyifle tütün içtiğini görmüştür. Avrupa'dan gelen denizcilere de ikram ettikleri bu nesneyi Tobaccos olarak tanıtmışlardır. Yeni dünyaya adını veren Amerigo Vespucci, 1499 yılında orta Amerika'nın doğu kıyılarına yaptığı gezilerde, yerli halkın içinde beyaz toz bulunan boyunlarına asılı torbalara tütün yapraklarından yaptıkları hapları daldırdıktan sonra bunları çiğnediklerini anılarında yazmıştır. Yerlilerin tütünü zevkten ziyade, açlığı giderdiği için kullandıklarına inananlar da vardır (92).

Tütünün Avrupa'ya yayılması Fransa'nın Portekiz elçisi Jean Nicot sayesinde olmuştur. Elçi 1560 yılında Fransız Kralı II. Henry'nin ölmesiyle depresyona giren dul Kraliçe Catherine de Medicis'e tütün tohumu göndermiştir. Saray bahçesine ekilen tohumlar çiçek açtıktan sonra kraliçenin migrenini geçirdiği için bu tarihten sonra tütünün keyif ve cesaret verici özelliklerinden başka ilaç olarak da etkili olduğu Avrupa'ya yayılmıştır (92).

Kuzey Amerika'da ilk tütün üretimi 1800 yılında başlamıştır. Sigara yapan makineler ilk olarak 1881 senesinde Birleşik Amerika'da yapılmıştır. Tütün önceleri puro ve pipo içinde kullanılırken, sonraları enfiye (Snuff) şeklinde buruna çekme, tütün sakızı (Dipped) türü de kullanılmaya başlamıştır. Yıllar içerisinde tütün ticareti artmaya ve kullanımı yaygınlaşmaya devam etmiş; sigara endüstrisinin dev firması R.J.Reynold ilk ürünü olan Camel'i 1913 tarihinde piyasaya sürmüştür. (92).

Tütün ürünlerinin kullanılmasının sağlığa verdiği zarar Richard Doll ve Richard Peto isimli iki İngiliz tıp doktoru tarafından 1951-1962 yılları arasında yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Kırk bin tıp doktoru üzerinde yapılan anket çalışması ile tütünün birbirinden farklı 24 hastalık yaptığı ve düzenli sigara içenlerin yarısının 20-30 yıl sonra sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle erken yaşta ölebilecekleri ortaya çıkarılmıştır (92).

Osmanlı İmparatorluğu'na tütün, 1600 yılların başında Birinci İbrahim döneminde, İngiliz ve Venedik tüccarları tarafından getirilmiştir. 17. yüzyılın sonlarında ülkede tütün üretimine izin verilmiştir. Osmanlı İmparatorluğunda sigara yapımına ilk defa 1864 yılında başlanmıştır. İlk olarak İstanbul da Cibali sigara fabrikası kurulmuştur. Osmanlı döneminde 1895 yılında İstanbul, İzmir ve Samsun'da sigara fabrikaları kurulmuştur (93). Birinci Ahmet'in padişahlığı sırasında tütün içmenin çok yaygınlaştığı, IV. Murat döneminde ise tütün içme yasağı konularak tütün içenlerin çok ağır cezalandırıldığı bilinmektedir. IV. Sultan Mehmet döneminde ise tütün kullanımı tekrar serbest bırakılmıştır (94).

Cumhuriyet döneminde, 1930 yılında 1701 sayılı kanun ile tütün tekeli kurulmuş ve 10 Haziran 1938 tarihinde kabul edilen 3487 sayılı kanun ile sigara sanayi tamamen devlet kesiminde kurulup gelişen bir sanayi durumuna gelmiştir. Sigara üretim ve pazarlaması 1986 yılından sonra devlet tekeli olmaktan çıkarılıp, serbest bırakılmıştır (95). Tekel'in sigara üretim bölümü 2008 yılında gerçekleştirilen ihale ile özel sektöre devredilmiştir (96).

2.2.2. Epidemiyoloji

DSÖ, dünyada bir milyar sigara içen insan olduğunu ve bunların yılda 6 trilyon sigara içtiğini, ayrıca sigaradan dolayı yılda 3 milyondan fazla insanın öldüğünü tahmin etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (USA) sigara içenlerin sayısı azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sigara içenlerin sayısı artmaktadır. Sigarayı bırakma oranı iyi eğitimli beyaz erkekler arasında en yüksek seviyede; kadınlar, siyahlar, gençler ve düşük eğitimli kişiler arasında en düşük düzeydedir (78).

Tütün en çok sigara formunda ve daha sonra azalan sıra ile puro, enfiye, çiğneme tütün ve pipo formunda tüketilmektedir. USA'de tüm insanların yaklaşık %3'ü halen enfiye veya çiğneme tütün kullanmaktadır ve 18-25 yaş arası genç yetişkinlerin yaklaşık %6'sı bu tütün formlarını tüketmektedir. Halen Amerikalıların yaklaşık %19.3'ü sigara içmektedir. Sigaraya başlama yaşı ortalama 16'dır ve çok az kişi sigaraya 20'sinden sonra başlamaktadır (78).

Türkiye tütün üretimi ve tüketiminde önde gelen ülkeler arasındadır. 2001 verilerine göre ülkemizdeki tüketim dünya tütün tüketiminin %2'sini ve Avrupa Bölgesi tüketiminin %14'ünü oluşturmaktadır (97). Türkiye kişi başına sigara tüketimi yönünden Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (98). Türkiye'de erkeklerin %41.5, kadınların %13.1'i ve tüm toplumun %27.1'i sigara içmektedir. Sigaraya 15 yaşından önce başlayanların oranı kadınlarda %14.3 iken erkeklerde ise bu oran %16.7'ye çıkmaktadır. Sigara içenlerin %42,1'i (erkeklerde %42.7, kadınlarda %39,8) günün ilk sigarasını uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde içmektedir (97,99).

Sigara içenlerin %75'inden fazlası sigarayı bırakmayı denemiştir ve yaklaşık %40'ı her yıl bırakmaya çalışmaktadır. Sigarayı bırakmaya teşebbüs edenlerin sadece %30'u 2 gün sigara içmeden durabilmektedir ve sadece %5 ile %10'u sigarayı kalıcı bir şekilde bırakabilmektir. Sigara içenlerin çoğu 5 ila 10 kez bırakma teşebbüsünde bulunmaktadır; ancak eninde sonunda 'hayatlarının bir döneminde sigara içenlerin' %50'si sigarayı bırakmaktadır (78).

Başlı başına sigara kullanımı bağımlılığının tanısı açısından, nüfusun yaklaşık %20'sinde hayatlarının belli bir döneminde sigara bağımlılığı oluşmaktadır ve bu durum, sigara bağımlılığını en yaygın psikiyatrik bozukluklardan biri haline getirmektedir. Şu anda günlük sigara içenlerin yaklaşık %85'i tütün bağımlısıdır ve sigarayı bırakmaya çalışan içicilerin yaklaşık %50'sinde yoksunluk belirtileri görülmektedir (78).

2.2.3. Tanı Kriterleri

DSM-5 Tanı Kriterlerine göre (100);

Tütün Kullanım Bozukluğu on iki aylık süre içerisinde aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan bariz sıkıntıya ya da işlevsellikte azalmaya yol açan sorunlu bir tütün kullanım örüntüsüdür:

1. Çoğu kez planlanandan daha fazla miktarda ya da daha uzun süreli tütün alınır.

2. Tütün kullanmayı bırakmak ya da kontrol altında tutmak için sürekli bir istek veya sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Tütün elde etmek, tütün kullanmak ya da etkilerinden kurtulmak için gerekli etkinliklere fazla zaman harcanır.

4. Tütün kullanmaya içinin gitmesi ya da tütün kullanmaya karşı çok büyük isteğin olması veya kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, evde ya da okulda yükümlülüklerini yerine getirememe ile sonuçlanan tekrarlayıcı tütün kullanımı vardır.

6. Tütün kullanmanın neden olduğu veya alevlendirdiği sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişisel sorunlar olmasına rağmen tütün kullanmayı sürdürme

7. Tütün kullanımından dolayı toplumsal veya işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme dinlenme faaliyetlerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Tekrarlayıcı bir biçimde, tehlikeli durumlarda dahi tütün kullanma (Örneğin yatakta sigara içme).

9. Büyük bir olasılıkla tütünün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel veya ruhsal bir problemi olduğunu bilmesine rağmen tütün kullanımına devam etme

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere tolerans gelişmesi:

a) Aynı ölçüde tütün kullanımına rağmen daha az etki alınması.

b) İstenen etkiyi sağlamak için belirgin bir şekilde tütün kullanımının arttırılması.

11. Aşağıdakilerden birinin tanımladığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:

a) Tütün yoksunluk sendromunun belirtilerinin varlığı.

b) Yoksunluktan kurtulmak veya kaçınmak için tütün (ya da nikotin gibi yakından ilişkili bir madde) alınması.

Bunlara ek olarak DSM-5'te klinik ile ilişkili belirteçler de belirlenmiştir:

Erken remisyon evresinde: Daha önce tütün kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, tütün kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında), 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az 3 aydır karşılanmamaktadır.

Sürekli remisyon evresinde: Daha önce tütün kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, tütün kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında), 12 aydan daha uzun süredir hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Sürdürme tedavisinde: Kişi, nikotin yerine koyma tedavisi gibi uzun süreli bir

sürdürme tedavisi almaktadır ve o ilacın yer aldığı küme için tütün kullanım 7 bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü karşılanmıyorsa (nikotin yerine koyma tedavisine dayanıklılık ya da yoksunluk dışında), bu ek belirleyici kullanılır.

Denetimli çevrede: Kişi, tütüne ulaşmasının kısıtlandığı bir çevrede ise bu ek belirleyici kullanılır.

Bunlara ek olarak, ağır olmayan, orta derecede ve ağır olacak şekilde ağırlık belirleyicileri belirlenmiştir. İki-üç belirtinin olması ağır olmayan, dört-beş belirtinin olması orta derecede, altı ya da daha çok belirtinin olması ise ağır derece bağımlı olarak tanımlanmıştır.

2.2.4. Nikotin Bağımlılığının Nöropsikofarmakolojisi

Nikotin, bir piridin ve bir pirolidin halkasından oluşan üçüncül bir amindir. Tütünde bulunan nikotin, nikotinik kolinerjik reseptörlere (nAChR) stereoselektif olarak bağlanır. Bir kişi sigaradan bir nefes aldığında, nikotin tütünden damıtılır ve duman parçacıklarında akciğerlere taşınır, burada hızla akciğer venöz dolaşımına emilir. Daha sonra arteriyel dolaşıma girer ve hızla beyne doğru hareket eder. Nikotin, beyin dokusuna kolayca yayılır ve burada ligand kapılı iyon kanalları olan nAChR'lere bağlanır. Merkezi nAChR'lerin nikotin ile uyarılması, beyinde çeşitli nörotransmitterlerin salınmasına neden olur (99). Nikotin bağlanması ile salınan nörotransmitterler ve etkileri Tablo 2.2.5'de özetlenmiştir (101).

Tablo 2.2.4. Nikotinin etkisi ile salınan nörotransmitterler ve etkileri

Nörotransmitter	Etki
Dopamin	Zevk, iştah bastırma
Norepinefrin	Uyarılma, iştah bastırma
Asetilkolin	Uyarılma, bilişsel geliştirme
Glutamat	Öğrenme, hafıza geliştirme
Serotonin	Duygudurum modülasyonu,iştah bastırma
ß-endorfin	Kaygı ve gerginlikte azalma
GABA	Kaygı ve gerginlikte azalma

Nikotinin VTA'dan serebral kortekse ve limbik sisteme kadar uzanan dopaminerjik yolu aktive ederek pozitif güçlendirme ve bağımlılık yapma özelliklerini gösterdiğine inanılmaktadır. Dopamin ödüllendirme sistemini harekete geçirmenin yanı sıra, nikotin, dolaşımdaki norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarında artışa ve

vazopressin, ß-endorfin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol salınımında artışa yol açar. Bu nörotransmitterlerin ve hormonların nikotinin MSS üzerindeki temel uyarıcı etkilerine katkıda bulundukları düşünülmektedir (57).

Nörotransmitterlerin nikotin aracılı salımının çoğu presinaptik nAChR'ler tarafından modülasyon yoluyla meydana gelir, ancak nörotransmitterlerin doğrudan salınımı da gerçekleşir. Dopamin salınımı, nikotin aracılı glutamat salınımının artırılması ve uzun dönemde GABA salınımının inhibisyonu ile kolaylaştırılır. Nörotransmitter salınımının doğrudan ve dolaylı uyarımına ek olarak, kronik sigara içimi, sinapslardaki dopamin ve norepinefrin gibi monoaminerjik nörotransmitter seviyelerini artmasına neden olacak şekilde beyin MAO-A ve MAO-B aktivitesini azaltır. Böylece nikotinin etkileri artar. MAO'nun inhibisyonu, sıçanlarda nikotinin kendi kendine uygulanmasını kolaylaştırır ve MAO inhibisyonunun tütün bağımlılığını güçlendirdiği fikrini destekler (99).

Dopamin salınımı keyifli bir deneyim yaratır ve nikotin bağımlılığında güçlendirici etkisi olduğu için kritik bir öneme sahiptir. Beyindeki kimyasal veya anatomik olarak lezyonlu dopamin nöronları, sıçanlarda nikotinin kendi kendine uygulanmasını önler. Dopamin salınımı üzerindeki etkisi sayesinde, akut nikotin uygulaması beyin ödül fonksiyonunu arttırır. Nikotin yoksunluğu, yetersiz dopamin salınımı ve azalmış ödül ile uyumludur ve intrakraniyal kendi kendine stimülasyon ödül eşiğinde önemli artışlarla ilişkilidir. Nikotin çekilmesi sırasında yaşanan beyin ödül işlevindeki azalma, yoksunluğun etkilerini belirginleştirdiğinden nikotin bağımlılığının önemli bir bileşenidir (99).

Nikotine tekrar tekrar maruz kalındığında, nikotine karşı tolerans (nöroadaptasyon) gelişir. Bu nöroadaptasyon ile eşzamanlı olarak beyindeki nAChR sayısında bir artış gerçekleşir. Bu artışın, reseptörlerin nikotin aracılı duyarsızlaşmasına yanıt olarak upregülasyonu temsil ettiğine inanılmaktadır. Bu duyarsızlaştırma, nikotin toleransı ve bağımlılığında rol oynayabilir. Kronik sigara içenlerde daha önce duyarsızlaştırılmış nAChR'lerin boş kaldığı ve gece uykusu gibi yoksunluk dönemlerinde duyarlı bir duruma geldiği zaman özlem ve yoksunluk semptomlarının başladığı ileri sürülmüştür (102). Bu nedenle, sigara içme sırasında bu reseptörlere nikotin bağlanması ve duyarsızlaştırılması, özlem ve yoksunluk hissini hafifletebilir. NAChR'lerin duyarsızlaştırılmasının aktif sigara içicilerinde meydana geldiği fikri, gün içinde düzenli aralıklarla kullanılan sigaranın beyin nAChR'lerinin neredeyse tam doygunluğunu ve dolayısıyla reseptörlerin duyarsızlaşmasını sağladığını ve sigara içenlerin yoksunluktan kaçınmak için nAChR'lerini duyarsızlaştırılmış bir durumda tuttuklarını düşündürmektedir (103). Bu konudaki başka bir teori de sigara içicilerinin, sigarayla ilgili çevredeki koşullu ipuçları nedeni ile nAChR'lerin doygun ve duyarsızlaştığı dönemlerinde dahi sigara içme davranışını sürdürmesidir (104,105). Gerçekte, bu iki teori birbirini tamamlayıcı olabilir; sigara içenler, yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını önleyen plazma nikotin seviyelerini korumak için gün boyunca sigara içmeye devam edebilir ve dumanın kokusu ve tadı gibi sigara içmekle ilişkili ipuçlarından ödüllendirici etkiler elde etmeye devam edebilirler (99).

Hayvan çalışmaları nikotin maruziyetinin sigarayla ilgili koşullu ipuçları ile tetiklenen sigara içmeye yönelik davranışsal kontrolü arttırdığını göstermiştir (106).

Ayrıca nikotine bağımlı sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar, nikotin yoksunluğuna bağlı koşullu uyaranların, beyin ödül eşiğinin yükselmesi de dahil olmak üzere nikotin yoksunluğunun büyüklüğünü arttırdığını göstermektedir (107). Bu da nikotin yoksunluğu sırasında nikotinle ilişkili ipuçlarının beyin ödül fonksiyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğu anlamına gelmektedir. Sigara içmek kısmen bu şartlandırma ile korunur. İnsanlar, yemek yedikten sonra, bir fincan kahve veya alkollü bir içecekle veya sigara içen arkadaşlarla birlikte olmak gibi belirli durumlarda sigara içerler. Sigara içmek ve birçok kez tekrarlanan bu diğer olaylar arasındaki ilişki, çevresel durumların sigara içme dürtüsü için güçlü ipuçları olmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde, sigara içme materyallerinin manipülasyonu veya boğazdaki dumanın tadı, kokusu veya hissi gibi uyuşturucu alma sürecinin yönleri, sigaranın zevkli etkileriyle ilişkilendirilir. Hoş olmayan ruh halleri bile sigara içmek için koşullu ipuçları olabilir. Örneğin, sigara içen bir kişi sigara içmemenin sinirliliği (nikotin yoksunluk sendromunun ortak bir belirtisi) provoke ettiğini ve sigara içmenin rahatlama sağladığını öğrenebilir. Bu tür tekrarlanan deneyimlerden sonra, sigara içen, stres veya hayal kırıklığı gibi herhangi bir kaynaktan gelen sinirlilikleri sigara içmek için bir ipucu olarak kabul edebilir (99).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, sigara ile ilgili işaretlere maruz kalmanın, insula da dahil olmak üzere beynin kortikal bölgelerini aktive ettiğini göstermektedir. İnsulası zarar gören sigara içicilerinin (örneğin, beyin travması nedeniyle) yaralanmadan kısa bir süre sonra sigarayı bırakma olasılığı daha yüksektir ve insulayı etkilemeyen bir beyin hasarı olan sigara içicilerine kıyasla bilinçli olarak sigara içme dürtüsü hissetme olasılığı daha düşüktür (108). Sigara ile ilgili ipuçları görüldüğü sırada sigara özlemi ile ilişkili beyin aktivasyon alanlarını araştıran başka nörogörüntüleme çalışmaları da yapılmıştır. Sigara ile ilişkili ipuçlarına maruz kalmanın, dikkatle ilgili ACC, precuneus ve cuneus alanları; karar verme ve hedefe yönelik davranışlarla ilgili PFC ve mezolimbik ödül yolağında olan VTA, posterior hipokampus, sağ posterior amigdala ve medial talamusu aktive edildiği gösterilmiştir (11). İpucu ile ilişkili sigara özleminin (OFC ve NAc dahil) mezolimbik ödül yolağı ile ilişkisine ve sigara içme isteğine karşı konulduğunda prefrontal korteksin aktive edildiğini gösteren çalışmalar vardır (109). Bir çalışmada sigarayı bırakmanın medial OFC aktivasyonunda azalmaya neden olduğu fMRI ile gösterilmiştir (110). Yönetici kontrol yolağı aktivitesinin güçlendirilmesi ve ödül yolağının modüle edilmesinin özlemi azaltacağı ve sigara tüketimini azaltabileceği söylenmiştir (109).

2.2.5. Sigara Kullanımı ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar

Tütün bağımlılığı, akıl hastalığı ve madde bağımlılığı bozukluğu olan kişilerde çok daha yaygındır. Bu bireyler, nüfusun sadece % 22'sini temsil etmesine rağmen, ABD'de satılan tüm sigaraların % 44'ünü tüketmektedir (99). Sigara içenlerin % 60'ı yaşamlarının bir döneminde ruhsal bozukluk yaşadığını bildirmektedir (111). Şizofreni, majör depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, panik atak, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı olan hastalarda sigara içme prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Psikiyatrik şikayetlerin şiddeti arttıkça sigara içme olasılığı daha da artmaktadır. Majör depresyon öyküsü olan aktif sigara kullanıcılarının sigarayı

bıraktıktan sonra depresyon yaşama riski artmaktadır (99).

Nikotin bağımlılığının, alkol kullanım bozukluğu ve MDB ile ortak bir genetik yatkınlığı olabileceği gösterilmiştir (112,113). Ayrıca nikotin bazı psikiyatrik semptomları giderebilir. Örneğin, beyinde nikotin tarafından salının 5-HT ve NE bazı antidepresanlar gibi etki eder. Sigara içmek MAO-A ve MAO-B'yi inhibe edeceğinden yine kişilerin depresyonuna fayda sağlayabilir. Aşırı kolinerjik aktivitenin depresyona katkıda bulunduğuna dair kanıtlar da vardır (114). Nikotin uyarıcı etkisi ile psikiyatrik ilaçların sedatizasyon gibi yan etkilerine karşı da etkili olabilir (99).

Psikiyatri polikliniklerine ayaktan başvuran tüm psikiyatri hastalarının yaklaşık %50'si, bipolar tip 1 bozukluğu olan ve ayaktan tedavi görenlerin %70'i, ayaktan tedavi gören şizofreni hastaların %90'ı ve madde bağımlılığı olan hastaların %70'i sigara içmektedir (78).

Psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda sigara bırakma tedavisi zordur; ancak bu popülasyonda yüksek sigara içme prevalansı ve sigaraya bağlı olarak ortaya çıkan muazzam hastalık yükü göz önüne alındığında, bu popülasyon için etkili tedaviler geliştirilmesi önemli bir halk sağlığı önceliğidir (99).

2.2.6. Sigara Bıraktırma Tedavileri

Bugüne kadar nikotin bağımlılığına karşı geliştirilen tedavi yöntemlerinde hedef, nikotin yoksunluğunu ve yoksunluk belirtilerini önlemektir. Günümüzde tüm kılavuzlarda yer alan ve FDA onaylı iki grup farmakolojik tedavi yöntemi vardır; nikotin yerine koyma (replasman) tedavisi ve nikotin içermeyen farmakoterapi (bupropion hidroklorür ve vareniklin) (115).

Nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) en yaygın kullanılmakta olan tedavi yöntemidir. 6 farklı NYKT vardır: Nikotin bandı, nikotin sakızı, nikotin nazal sprey, nikotin dil altı tablet, nikotin pastil, nikotin inhaler. Başlangıçta herhangi biri tercih edilebilir. Hepsi sigaranın bırakılmasını takip eden periyotta ortaya çıkan yoksunluk semptomlarını ve nikotin isteğini azaltmaya yöneliktir. En sık kullanılan formlar sakız ve banttır. Tedavi başarısızlığında ya da nikotin yoksunluk belirtileri yeterince kontrol altına alınmadığında kombine edilebilirler, en çok tercih edilen de bant ve sakız kombinasyonudur (116).

Bireyin günde içtiği sigara sayısının 10'un üzerinde olması, sabah ilk sigarasını uyandıktan sonra 30 dakika içinde içiyor olması, içtiği sigara sayısının az olsa bile bırakma denemeleri sırasında fiziksel yoksunluk yaşadığına dair bilgi vermesi, kişinin nikotin bağımlılığının orta veya ağır şiddette olduğunu gösterir. Tüm bunlar farmakoterapi başlamak için yeterli kabul edilebilir (115).

Bupropion, FDA tarafından 1997 yılında nikotin bağımlılığında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Sigara bırakma tedavisinde etkinliği gösterilip ilk nikotin içermeyen ajandır. Norepinefrin ve dopaminin geri alımının (NDRI) zayıf inhibitörüdür. Sigarayı bırakmadaki yardımcı etkisi antidepresan etkisinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (117). Sigara bırakılmadan önce tedaviye başlanır. 8 haftalık kullanımın yeterli olduğu bildirilmektedir. İlk üç gün 150 mg/gün oral tablet günde 1 kez alınır, 4. günden sonra 150 mg/gün oral tablet günde 2 kez kullanılır. Tedavi başlanmasından sonra 7-14 gün

içerisindeki bir tarihte bırakma günü belirlenir. Birey tedavi altındayken sigarayı bırakır ve aynı dozda tedaviye devam ettirilir. NYKT ile birlikte kullanılabilmektedir. Hastanın depresyonu veya kilo verme isteği varsa ya da daha önceki bırakma girişimlerinde NYKT denenmiş ise öncelikle tercih edilebilir (115).

Vareniklin, FDA tarafından 2006 yılında sigara bırakma tedavisinde etkinliği onaylanan bir diğer farmakoterapi yöntemidir. Nikotinik asetilkolin α4β2 reseptörlerinin kısmi agonisti ve antagonistidir, α4β2 reseptörleri uyararak nikotinik agonist etki ile nukleus akkumbensten dopamin salınımına yol açar. Vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile antagonist etki sayesinde dopamin salınımında artış olmaz (115).

Vareniklin agonist ve antagonist fonksiyonları ile sigara içme isteğini azaltırken, yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını da engeller (118). Birey sigara içerken tedaviye başlanır. İlk üç gün 0.5 mg/ gün sabah, 4-7. günlerde 0.5 mg sabah/akşam, 8. günden itibaren tedavi bitimine kadar 1 mg sabah/akşam kullanılır. Toplam tedavi süresi 12 haftadır. Tedavi planları yapılırken hastaların öykülerinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı irdelenmeli, tedavi sırasında da psikiyatrik semptomlar açısından gözlemlenmelidir. Öyküsünde psikiyatrik hastalık bulunanlarda hastalık kontrol altında dahi olsa vareniklin kullanımından kaçınılması önerilir (115).

2.2.6.1. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi

Nikotin bağımlılığı kişinin karar verme yetisi ile oldukça ilişkilidir. Sigarayı görmek veya kokusunu duymak gibi ipuçları sigara arama davranışını tetikleyebilir. Bu şekilde ipuçlarının sigara tüketme kararına sebep olduğu düşünülmektedir. Kişinin sigara ile ilişkili ipuçları karşısında duyduğu özlem onun öznel değerini yansıtır ve kişinin sigara arama davranışını öngörür. Bu sigara arama davranışını kişi kendi kendine kontrol edebilir. İpucu kaynaklı sigara özlemi; kişinin beklentisi, o anki stresi, tedavi görme isteği gibi kendi kendini kontrol etmesini ve karar vermesini etkileyen çeşitli koşullardan etkilenir. Bir ortamda sigara kullanılabiliyor olması sigara ile ilişkili ipuçlarını görünce duyulan sigara özlemini artırabilir ve ayrıca bu durum kişi tarafından bir koşullu ipucu olarak değerlendirilebilir (119). Son çalışmalar sigara özleminin, sigaraya ilişkin bilişsel beklentiden nikotin çekilmesine göre daha fazla etkilendiğini de göstermektedir (120-122). Örneğin sigara içilmeyen bir uçuştaki uçuş görevlileri, vücutlarındaki nikotin yoksunluğundan bağımsız olarak uçak inişe geçtiğinde daha şiddetli sigara özlemi duyduklarını bildirmişlerdir (120). Bilişsel beklentileri ile koşullu bir ipucunun bir araya gelmesi sonucunda sigara ile ilgili özlemleri artmıştır.

Bağımlılığı etkileyen süreçlerin beyindeki hangi alanlarla ilgili olduğuna dair nörogörüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Dorsal veya medial prefrontal korteksin sigara özleminin bilişsel kontrolünde etkili olduğunu (123), ipucu ile ilişkili özlemin kişinin bağımlılık durumunun net bir yansıması olduğunu ve medial OFC ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (124,125) vardır.

Davranışsal ve nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları sigara ile ilgili ipuçları karşısında sigara içme davranışını yönlendirmek için neler yapılabileceğine dair fikir vermektedir (119). Sigara içme isteğini azaltmaya yönelik belirli kortikal hedeflere TMU uygulaması bunlara örnek olarak verilebilir.

DLPFC üzerine uygulanan tTMU'nun nikotin bağımlılığında yer alan süreçleri etkileyebileceğini daha önce belirtmiştik. İlk olarak DLPFC'nin uyarılması, nukleus kaudatusta dopamin salınımını indükleyebilir (126). Nitekim; tTMU'nun nikotin bağımlılığında, ipucu ile ilişkili sigara içme isteğine olan etkisine yönelik olası açıklamalardan biri tTMU'nun sigara içme özlemini azaltan striatal dopamini arttırmasıdır (127). Nikotin alındığında dopamin seviyeleri artarken geri çekilme/yoksunluk sırasında da dopaminerjik aktivite azalır. Dopaminerjik aktivitenin azalması, artan özlem ve nüksetme seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (128). Hem nikotin hem de DLPFC'ye uygulanan HF-tTMU kaudat çekirdeğinde (128) ve striatumda (129,130) dopamin salınımını indükler. Böylece TMU tarafından gerçekleştirilen dopaminerjik sistemde nöroadaptasyon ve bu sayede salınan dopamindeki geçici artışların geri çekilme koşulları altındaki kişilerdeki aşerme düzeylerini azaltmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (131).

İkinci olarak; manyetik uyarımın etkileri stimüle edilen bölgelere bağlı uzak sinir ağlarında hedeflenen alanın ötesine de uzanabilir (132). TMU'nun kortikal uyarılabilirliği modüle etme kabiliyeti göz önüne alındığında, bu uyarımların beyin ödül sisteminde nöroadaptasyonlara neden olması mümkündür. Böylece nikotin bağımlılığında uzun süreli bir potansiyalizasyona (LTP) neden olacak şekilde sinaptik plastisiteyi aktive edebilir ve böylece terapötik bir etki yaratabilir (133).

Üçüncüsü, prefrontal korteks nikotin arama davranışında güçlü bir rol oynamaktadır. DLPFC'nin yönetici kontrol ağında olduğu göz önünde bulundurularak DLPFC uyarımının gelişmiş bir inhibisyon sistemine ve dolayısıyla nikotin arama davranışında azalmaya yol açması mümkündür (16).

tTMU'nun GABA-B reseptörünü güçlendirme ihtimalinin de sigara içme etkinliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. tTMU'nun GABAerjik nöronları doğrudan aktive ederek piramidal nöronları aktive ettiği ve GABA-B reseptörü aracılı inhibitör nörotransmisyonun güçlenmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Böylece, GABA-B reseptör mekanizması nikotin bağımlılığında tTMU için terapötik bir hedef olarak görülmeye başlanmıştır (130).

Sigara bağımlılığında TMU tedavisine ilişkin öncü sayılabilecek çalışmalardan biri olan çift kör, sham kontrollü çapraz bir çalışmada 11 tane aktif sigara kullanıcısının DLPFC bölgesine %90 MT ile yüksek frekanslı (20Hz) tek bir seans tTMU uygulanmıştır. Sigara içme istekleri TMU tedavisinden 30 dakika önce ve 30 dakika sonra ölçülmüştür. Aktif tTMU grubunda sigara ile ilgili ipuçlarını gördüklerinde oluşan sigara içme arzusunun önemli bir düzeyde azaldığı gösterilmiştir (134).

16 nikotin bağımlısının dahil edildiği randomize sham kontrollü bir başka çalışmada, sol DLPFC'ye HF-tTMU ve sham tTMU birer hafta ara ile iki seans uygulandıktan sonra kişilerin ipucu ile ilişkili isteklerini değerlendirmeye yönelik ölçek uygulanmıştır. Aktif tTMU uygulanan hastaların sigara içme arzusu ve özlemi anlamlı ölçüde azalmıştır. Sham tTMU grubuna göre aktif tTMU grubunda FTND skorlarında ve gün içinde içtikleri sigara sayısında azalma görülmüş ve sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı TMU'nun sigara içme isteği üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir (16).

15 sigara bağımlısının dahil edildiği superior frontal gyrusun sigara bağımlılığında etkinliğini ölçmeye yönelik yapılan bir çalışmada ise aktif grubun superior

frontal gyrusuna 10 Hz veya 1 Hz, kontrol grubunun motor korteksine ise 1 Hz tTMU tek seans uygulanmıştır. Sigara ile ilgili ipuçları karşısında oluşan sigara özleminin superior frontal gyrusa uygulanan 10 Hz'luk TMU uygulamasından sonra anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak yazarlar frontal korteksin sigaraya duyulan özlemde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilerinin olduğunu ileri sürmüşlerdir. (17).

14 aktif sigara içicisinin dahil edildiği çift kör bir çalışmada, gönüllülerin sol DLPFC bölgesine tek seans aktif ve sham tTMU (% 90 MT, 20 Hz, toplam günlük 1000 atım) uygulanmıştır. Sham tTMU uygulamasına göre aktif tTMU uygulanan kişilerde gün içinde içilen sigara sayısında anlamlı bir şekilde azalma görülürken sigara özleminde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yüksek frekanslı tTMU'nun sigara içme üzerine etkili olduğu söylenmiştir (135).

TMU'nun sigara bağımlılığına etkisini inceleyen çalışmalarda çoğunlukla bir veya iki seans tTMU uygulaması sonrasında etkinlik değerlendirmesi yapılmıştır. Literatürdeki tTMU tedavisinin ardışık uygulamasının sigara içme isteği üzerine etkinliğini inceleyen nadir çalışmalardan biri olan, günde en az 20 adet sigara içen 48 sigara içicisinin dahil edildiği çift kör sham kontrollü randomize bir çalışmada kişilere 10 gün boyunca yüksek frekanslı tTMU, DLPFC bölgesine 8 şeklindeki bobin kullanılarak (%100 MT, 10 Hz, toplam günlük 1000 atım) uygulanmıştır. 10 günlük tedavi planından sonra hastalar idame tedavi olarak üç hafta boyunca haftada bir tTMU seansı almışlardır. TMU uygulaması öncesi ve sonrası sigara ile ilişkili ipuçları içeren resimler gösterilerek yapılan anketlerle sigara özlemi değerlendirilmiş ve günlük sigara kullanımları hem öz bildirim formları ile hem de idrarda nikotin düzeyi bakılarak not edilmiştir. Sham grubuna göre aktif grupta on günün sonunda resimlerle tetiklenen sigara özleminin ve sigara tüketiminin anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Hastalar 6 ay sonra tekrar değerlendirilmiş ve 6 ayın sonunda iki grup arasında sigara tüketimi konusunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve hastaların sadece %10'unun sigara içme sıklığını arttırmadan kalabildiği görülmüştür. Bu çalışmada DLPFC'nin çok sayıda yüksek frekanslı tTMU uygulamasının nikotin arzusunu azalttığı ancak bu etkilerin zamanla yok olma eğiliminde olduğuna dikkat çekilmiştir (14).

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk ek tanısı olan ve günde en az 10 adet sigara kullanımı olan 15 sigara bağımlılığı olan hasta ile yapılan çift kör sham kontrollü bir çalışmada hastaların 6'sına aktif, 9'una sham yüksek frekanslı tTMU (%100 MT, 20 Hz, günlük toplam 750 atım) bilateral DLPFC'ye 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Sigara içme istekleri tTMU tedavisinden hemen önce ve tedavi sonrası haftada bir değerlendirilmiş ve aktif tTMU alan grupta ilk bir hafta sigara içme isteğinde anlamlı bir azalma görülürken diğer üç haftada herhangi bir fark görülmemiştir ve sigara tüketiminde bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (136).

Günde en az 20 adet sigara içen 115 sigara bağımlısının dahil edildiği sham kontrollü randomize bir çalışmada hastalara 10 günlük ardışık ve sonraki haftada ise 3 gün idame tedavi olarak lateral PFC ve insulayı hedefleyen H-bobin kullanılarak yüksek, düşük veya sham derin TMU uygulanmıştır. Sigara tüketimleri idrar örnekleri ile sigara içme istekleri ise uygulanan anketlerle değerlendirilmiştir. Tüm gruplar arasında sadece yüksek frekanslı tTMU uygulamasında sigara tüketimi ve nikotin bağımlılığının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Tedavi bitiminde yüksek frekanslı grubun %44'ünde sigara

tüketiminde bir azalma olduğu ve tedaviden 6 ay sonra yaklaşık %33'ünde sigara tüketimindeki azalmanın korunduğu görülmüştür. İnsulayı da içeren bir derin TMU uygulamasının sigara bağımlılığında umut verici bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (15).

Sigara tüketimi, sigara ile ilgili ipuçları karşısında sigara arama davranışı ve nikotin yoksunluğunun etkileri üzerinde etkinliği olduğu düşünülen tTMU uygulamasının bu alanda bir tedavi yöntemi olarak kullanılmak üzere optimize edilmiş parametrelerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (16).

Biz bu çalışmada MDB veya OKB tanıları ile tTMU tedavisi alan aktif sigara kullanıcısı hastalarda tTMU tedavisi ile hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin, sigara içme isteği ve sıklığına olan etkisini gözlemlemeyi amaçladık. Sigara bırakma oranlarını düşürdüğü bilinen psikiyatrik tanılara sahip bir hasta grubunda DLPFC bölgesine uygulanan düşük veya yüksek frekanslı tTMU tedavisinin nikotin bağımlılığına etkisini geriye dönük olarak analiz etmeyi planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri A.B.D. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi Polikliniği'nde yapılmış olup retrospektif nitelikte bir çalışmadır. Çalışma 11 Mayıs 2020 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Örneklem

Çalışmamızda;

a) 1 Haziran 2019-1 Mart 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı TMU polikliniğinde DSM-5'e göre major depresif bozukluk veya obsesif-kompulsif bozukluk tanısı ile tTMU tedavisi tamamlanmış olan;

b) 18-70 yaş arası aktif sigara kullanıcısı olan;

c) Zeka geriliği olmayan;

d) Eğitim süresi en az 5 yıl olan

e) Son bir ay içinde psikoaktif madde kullanımı olmayan

32 erişkin hastanın (K=13, E=19) sosyodemografik ve klinik verileri değerlendirildi.

Hastaların TMU tedavisi süresince, tedavi başlamadan önce ve izlemde düzenli aralıklarla olmak üzere klinik değerlendirmeleri poliklinikte görevli asistan doktorlar tarafından yapıldı ve hastalar tarafından özbildirim ölçekleri dolduruldu. Çalışmamızda TMU polikliniğinde tedavi sürecini tamamlamış hastaların ölçekleri retrospektif olarak hasta dosyası üzerinden taranmıştır.

3.3. Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavi Kliniği Çalışma Protokolü

3.3.1. tTMU İçin Klinik Değerlendirme ve Tedavinin Başlatılması

tTMU tedavisi kliniğimizde ayaktan ya da yatan hastalara uygulamaktadır. Bu tedaviye; tedavi kılavuzları ve literatürde yer alan algoritma önerilerine uygun olarak tedaviye dirençli olan ya da ilaç ve ilaç dışı diğer tedavilerin değişik nedenlerle uygulanmasında sakınca olan ve DSM 5 tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk ve obsesif- kompulsif bozukluk tanısı alan hastalar yönlendirilmektedir. Tedavi endikasyonu iki yada daha fazla klinisyenin değerlendirmesine dayanarak belirlenmektedir. Bu şekilde tTMU tedavisi alması uygun görülen hastaya tedavi ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra kendisinden tedaviyi kabul ettiğine dair yazılı onam alınmaktadır**.**

3.3.2. tTMU Uygulaması

TMU uygulaması için Neurosoft marka Neuro-MS/D manyetik stimülatör cihazı kullanılmaktadır. Uygulama parametrelerinin belirlenmesi için bilgisayar yazılım desteği kullanılmakta, bobin manuel olarak manipüle edilmektedir.

tTMU uygulamasının ilk seansında hastanın motor eşiği belirlendikten sonra “5 santim tekniği” ile (motor korteksten rostral yönde 5 cm ilerleterek) hastanın kraniyumunda dorsolateral prefrontal kortekse denk gelen bölge bulunur. Bu bölge daha sonraki uygulamalarda da kullanılacağı için hastanın başına giymiş olduğu beyaz bir boneye işaretlenir. DLPFC olarak işaretlenen bölge EEG 10-20 sistemi ile kontrol edilerek doğruluğu teyit edilmiştir. Hastadan her uygulamada bu boneyi başına geçirmesi istenir. Hastanın başına bobin manuel olarak yerleştirildikten sonra bilgisayar yazılımı üzerinden hastanın tanısına uygun protokol seçilerek tedaviye başlanır. MDB ve OKB için kliniğimizde uygulanan tTMU parametreleri ayrıntıları tablo Tablo 3.4.’de yer almaktadır.

Katılımcılar her bir uygulama seansı esnasında asistan doktorlar tarafından gözlenmiş, motor eşik ve uygulama süresi değerleri ile bildirilen yan etkiler kaydedilmiştir.

Tablo 3.3.2. tTMU Protokollerine Göre TMU Parametreleri

	MDB Protokolü	**OKB Protokolü**
Frekans	10	1
Motor Yüzdesi	120	100
Her Dizideki Atım	40	300
Atım Dizileri Arasındaki Süre (sn)	6	60

1 Seanstaki Toplam Atım	3000	1200
1 Seanstaki Toplam Süre	12 dk 16 sn	22 dk 56 sn

3.3.3. tTMU Tedavisinde Klinik İzlem

TMU polikliniğimizde tedavi alan her hasta klinik etki ve yan etkiler açısından düzenli olarak izlenmektedir. Bunun için klinisyen görüşmesi ile tamamlanan ölçeklerin yansıra hastaların kendilerinin doldurduğu özbildirim ölçekleri kullanılmaktadır. Tüm ölçekler hastalara dört ayrı zaman noktasında uygulandı; tedavi başlamadan hemen önce (0. hafta), 3. hafta sonunda, 6. hafta sonunda ve 18. hafta sonunda. Ölçeklerin kullanım amaçları ve uygulanma biçimleri aşağıda ayrıntılı olarak yer almaktadır.

3.3.3.1. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Hamilton tarafından, depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (137). Hamilton tarafından 17 maddeli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (138).

3.3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu

Örneklemin sosyodemografik özelliklerini saptayabilmek amacı ile araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Formda katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim, tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş, sigara bağımlılığının özellikleri (sigaraya başlama yaşı, günde kaç adet kullandığı, aylık sigara masrafı, ailede sigara kullanan kişilerin varlığı, tedavi aldıysa tedavinin özellikleri), madde kullanım öyküsü hakkında sorular bulunmaktadır.

3.3.3.3. Beck Anksiyete Envanteri (BAE)

Beck Anksiyete Envanteri (BAE), 21 maddeden oluşan; sinirli hissetme, korku, ölüm korkusu gibi sık karşılaşılan anksiyete semptomlarını sorgulayan anksiyete semptomlarını depresyon semptomlarından ayırmak için tasarlanmış bir özbildirim anketidir. 4 seçenekli Likert tipi ölçektir. 0 (hiç)'dan 3 (şiddetli)'e derecelendirilmiştir. Toplam skor 0-63 aralığındadır ve değerlendirmede daha yüksek skorlar daha yüksek derecede anksiyeteyi işaret etmektedir (139). Türkiye nüfusu için güvenirlik ve geçerlilik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (140).

3.3.3.4. Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği

(YBOCS)

Bu derecelendirme ölçeği obsesif–kompulsif belirtileri olan hastalarda görülen belirtilerin tipi ve ciddiyetini derecelendirmek amacıyla düzenlenmiştir. Toplamda 19 maddeden oluşmaktadır. Ancak ilk on madde toplam puanı belirlemede kullanılır. Her madde 0 ile 4 arasında derecelendirilir. YBOCS toplam puanı, bu ilk on maddenin toplamıdır. Obsesyonların toplamı ilk beş, kompulsiyonların toplamı ise ikinci beş maddenin toplamıdır (141).

3.3.3.5. PHQ-9 Hasta Sağlık Anketi

PHQ-9, daha büyük Hasta Sağlık Anketi'nin bir modülüdür ve hastaların ruh sağlığını taramak için tamamlayabilecekleri bir değerlendirmedir. PHQ-9 özellikle depresyon belirtileri için dokuz kısa ve basit sorudan oluşur. Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, 4. baskıda (DSM-4) tanımlanan depresyon kriterleri üzerine dizayn edilmiştir. Toplam puan üzerinden değerlendirilir ve 20 ve üzeri şiddetli MDB, 15-19 arası orta şiddette MDB, 10-14 arası hafif şiddette MDB'ye işaret eder (142).

3.3.3.6. Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FTND)

Bireylerin nikotin bağımlılık düzeyi 6 soru ile ölçülmüştür. Bu ölçek Fagerstrom ve Schneider (1989) tarafından geliştirilmiştir. Ölçek altı sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin her bir maddesi "0", "1'', "2'', "3'', şeklinde puanlanmıştır ve bireylerin cevap seçeneklerinden birini işaretlemesi gerekmektedir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan "10" ve en düşük puan "0" dır (143). Yüksek puan yüksek bağımlılık düzeyine işaret etmektedir.

3.3.3.7. Sigara Ağırlık İndeksi (SAİ)

FTND'nin iki sorusundan oluşur, gün içinde içilen ilk sigara ve gün içinde içilen toplam sigara sayısı kullanılır. Toplam skor 0-6 puan arasında değişir. SAİ'nin FTND kadar işe yaradığı ve biyokimyasal nikotin alımı göstergeleri ile arasında iyi bir korelasyon olduğu görülmüştür (144).

3.3.3.8. Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi Testi

Ponciano-Rodríguez ve arkadaşları, sigara bağımlılığını değerlendirmek için, hem klinik araştırmalarda hem de bağımlılık tedavisinde yönlendirici 25 sorudan oluşan bir test oluşturmuşlar. Bu anket 4 grup (duygusal modülatör, kişilik imaj, umursamazlık ve sosyal kabul) özellik üzerinde bilgi elde etmek üzere tasarlanmıştır. Daha sonra 25 soruluk bu testin zor olacağı ve fazla zaman alacağı düşünülerek 8 soruluk kısa versiyonu geliştirilmiştir. Bu testin daha çok duygusal algılara yöneldiği ve eksikliklerinin olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar bu testin kısa, basit ve anlaşılması kolay bir test olup, iç güvenilirliğinin psikolojik bir test için iyi olduğunu belirtmişlerdir (144). Yüksek puan yüksek bağımlılık düzeyine işaret etmektedir.

3.3.3.9. Sigara Arzusunu Ölçen Vizüel Analog Ölçek (VAÖ)

Örneklemin gün içinde sigara içme arzusunun şiddetini ölçmeyi amaçlayan araştırmacı tarafından hazırlanan vizüel analog bir ölçektir. Ölçekte kişiye gün içinde sigara içme arzusunun şiddetini düşünerek 1'den (Hiç yok) 10'a (Çok şiddetli) kadar sıralı olan sayılardan birini işaretlemesi istenmektedir.

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmamızda 1 Haziran 2019 ve 1 mart 2019 tarihleri arasında kliniğimizde TTMU tedavisi alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan hastaların anamnez bilgileri ve klinik izlem kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Tarama sonucunda elde edilen sosyodemografik veriler ve yukarıda tanımlanan ölçeklerden elde edilen sonuçlara ait veriler toplanarak analiz edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda istatiksel analizler için JAMOVİ 1.1.8.0 açık kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekansla birlikte yüzdelik oranlar ve sürekli değişkenler için ortalama-standart sapma ya da ortanca olarak (medyan) olarak hesaplandı. Tekrarlayan ölçümleri karşılaştırmak için post-hoc analizle birlikte Friedman testi; iki durumlu (binary) bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için ikili (binary) lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde istatiksel anlamlılık düzeyi (α değeri) 0.05 olarak belirlendi.

4. Bulgular

4.1. Hasta Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamıza 01.06.2019-01.03.2020 tarihleri arasında TMU polikliniğinde akut TMU tedavi planını tamamlamış aktif sigara kullanıcısı 32 hasta alındı. Hastaların 13'ü (%40,6) kadın, 19'u (%59,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 40,47±10,20 (Aralık=23-59) idi. Hastaların ortalama öğrenim süresi 11,97±3,96 (Aralık= 5-21) sene idi. Hastaların 13'ü (%40,6) bekar, 14'ü (%43,8) evli, 5'i (%15,6) dul veya boşanmıştı. Hastaların 14'ü (%43,8) çalışıyorken, 9'u (%28,1) işsiz, 8'i (%25) emekli, 1'i (%3,1) ise öğrenciydi.

Hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. tTMU Tedavisi Alan Aktif Sigara Kullanıcısı Olan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

		Tüm Grup (N=32) Ortalama ±SS (Min-Max)/%

Yaş		40,47±10,20 (23-59)
Öğrenim Süresi		11,97±3,96 (5-21)
Cinsiyet	**Kadın**	13 (%40,6)
	Erkek	19 (%59,4)
Aylık Geliri		2212,50±2020,34 (0-7000)
Medeni Durum	**Bekar**	13 (%40,6)
	Evli	14 (%43,8)
	Dul/Ayrılmış	5 (%15,6)
Kimle Yaşıyor	**Yalnız**	6 (%18,8)
	Anne-Baba	12 (%37,5)
	Eşi/Partneri	14 (%43,8)
Çocuk sahibi olup olmadığı	**Var**	18 (%56,3)
	Yok	14 (%43,8)
Doğum Yeri	**Kırsal**	13 (%40,6)
	Kent	19 (%59,4)
Yaşadığı Yer	**Kırsal**	4 (%12,5)
	Kent	28 (%87,5)
Eğitim Durumu	**İlkokul**	4 (%12,5)
	Ortaokul	4 (%12,5)
	Lise	11 (%34,4)
	Üniversite	13 (%40,6)
İş Durumu	**Çalışıyor**	14 (%43,8)
	Çalışmıyor (İşsiz-Ev hanımı)	9 (%28,1)
	Emekli	8 (%25.0)
	Öğrenci	1 (%3,1)

4.2. Hasta Grubunun Psikiyatrik Tanıları, Ek Hastalık Tanıları ve Kullandıkları Psikotrop İlaçlar

Hastaların 23'ü (%71,9) depresif bozukluk tanısı, 9'u obsesif-kompulsif bozukluk tanısı ile takip ve tedavi ediliyordu. Hastaların 20'sinde (%62,5) ek hastalık tanısı bulunmuyorken, 6'sında (%18,8) anksiyete bozukluğu, 3'ünde (%9,4) şizofreni, 1'inde

(%3,1) madde kullanım bozukluğu, 2'sinde (%6,3) alkol kullanım bozukluğu tanısı bulunmaktaydı. Hastaların 9'u (%28,1) SSRI grubu ilaç kullanırken, 16'sı (%50) SNRI, 2'si (%6,3) NDRI, 4'ü (%12,5) TCA, 1'i (%3,1) NaSSA kullanmaktaydı. Hastaların klinik tanıları ve kullandığı ilaç grupları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. tTMU Tedavisi Alan Aktif Sigara Kullanıcısı Olan Hastaların Klinik Tanıları ve Kullandıkları ilaçlar

		S	%
Tanı	**Major Depresif Bozukluk**	23	71,9
	Obsesif Kompulsif Bozukluk	9	28,1
Ek tanı	**Yok**	20	62,5
	Anksiyete Bozukluğu	6	18,8
	Şizofreni	3	9,4
	Madde Kullanım Bozukluğu	1	3,1
	Alkol Kullanım Bozukluğu	2	6,3
Kullandığı İlaçlar	**SSRI**	9	28,1
	SNRI	16	50
	NDRI (Bupropion)	2	6,3
	TCA	4	12,5
	NaSSA	1	3,1

4.3. Hasta Grubunda Uygulanan tTMU Tedavi Parametreleri

Hastaların 25'ine (%78,1) MDB protokolünde yüksek frekanslı tTMU uygulanırken, 7'sine (%21,9) OKB protokolünde düşük frekanslı tTMU uygulandı. OKB tanısı ile takip edilen 2 hastaya şiddetli düzeyde MDB eşlik ettiği için MDB protokolü uygulandı. Hastalara uygulanan toplam tTMU seans sayısı ortalaması 34±5 (Aralık=23-46, Medyan=36) idi**.** Sol DLPFC'ye tTMU uygulanan hasta sayısı 31 (%96,9) iken, sağ DLPFC'ye tTMU uygulanan hasta sayısı 1 (%3,1) idi.

4.4. Hasta Grubunun Sigara Kullanım Özellikleri ve tTMU'nun 0, 3, 6 ve 18. Haftalarında Sigara Kullanım Davranışının Karşılaştırılması

4.4.1. Sigara Kullanım Özellikleri

Hastaların kullandıkları günlük sigara ortalaması 21±9,32 adet (Aralık=4-40), sigara başlama yaşı ortalaması 18,5±4,85 (Aralık=11-37), aylık sigara masrafı ortalaması 455,78±218,326 tl (Aralık=50-1000) dir. Sigara kullanma sürelerinin ortalaması 20,97±9,36 yıl (Aralık=4-40), sigarayı bırakma deneme sayısı ortalaması 1,09±1,489 (Aralık=0-6), sigarayı bıraktıkları süre ortalaması 9,19±15,113 (Aralık=0-60) ay olarak bulunmuştur. Hastaların sigara kullanım özellikleri Tablo 4.4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4.1. Sigara Kullanım Özellikleri

	Aralık	**Ort±SS**
Günlük Kullanılan Sigara Adeti	4-40	21±9,32
Sigaraya Başlama Yaşı	11-37	18,5±4,85
Aylık Sigara Masrafı (tl)	50-1000	455,78±218,326
Sigara Kullanım Süresi (yıl)	4-40	20,97±9,36
Sigara Bırakma Deneme Sayısı	0-6	1,09±1,489
Sigarayı Bıraktığı Süre (ay)	0-60	9,19±15,113

4.4.2. tTMU'nun 0, 3, 6 ve 18. Haftalarında Sigara Kullanım Davranışının Karşılaştırılması

Hastaların sigara bağımlılıklarını ölçmeye yönelik uygulanan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FTND) toplam puanlarının 0 (tedaviden hemen önce), 3, 6 ve 18. haftalarda yapılan ölçümleri Friedman testi ile karşılaştırıldı ve ölçümler arasında anlamlı düzeyde değişiklik olduğu saptandı ($\chi 2$ (3, N=32) = 35.1, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3. haftada yapılan ölçümler arasında (Z= 3.83, p<0.001), 0. hafta ile 6. hafta yapılan ölçümler arasında (Z=7.15, p<0.001), 0. hafta ile 18. hafta arasında yapılan ölçümler arasında (Z=4.94, p<0.001) istatiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü.

b) 3. hafta ile 6. haftada yapılan ölçümler arasında anlamlı bir azalma (p=0.001) görülürken, 3. hafta ile 18. hafta arasında (p=0.272) anlamlı bir fark saptanmadı.

c) 6. hafta ile 18. haftada yapılan ölçümler arasında ise anlamlı bir artış olduğu belirlendi (Z=2.21, p=0.03).

Hastaların gün içinde içtikleri sigara sayısında anlamlı bir azalma olup olmadığını gözlemlemek amacı ile günlük sigara adedini ölçen FTND'nin 4. sorusu tek başına

değerlendirildiğinde yine dört ölçüm zamanı arasında anlamlı değişiklik olduğu gözlendi ($\chi 2$ (3, N=32) = 24.9, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3, 6 ve 18. haftalar arasında günlük sigara adedinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi (sırasıyla Z=2.78, p=0.006; Z=5.57, p<0.001; Z=3.77, p<0.001).
b) 3. hafta ve 6. hafta arasında günlük sigara adedinde anlamlı bir azalma varken (Z= 2.79, p=0.006); 3. hafta ve 18. haftada bildirilen günlük sigara sayısında anlamlı bir fark saptanmadı (Z=0.98, p=0.328).
c) 6. hafta ile 18. haftada bildirilen günlük sigara sayısında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Z= 1.80, p=0.075).

Hastaların sigara bağımlılığını ölçmeye yönelik uygulanan diğer bir ölçek Sigara Ağırlık İndeksi (SAİ) idi. Bu ölçekten 0, 3, 6 ve 18. haftalarda elde edilen toplam puanlar Friedman testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı değişiklik gösterdiği belirlendi ($\chi 2$ (3, N=32) = 23.2, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3. hafta arasında (Z=3.07, p=0.003), 0. hafta ile 6. hafta arasında (Z= 5.34, p<0.001) ve 0. hafta ile 18. hafta arasında (Z= 3.59, p<0.001) SAİ toplam puanlarında anlamlı düzeyde bir azalma olduğu görüldü.
b) SAİ toplam puanları 3. hafta ile 6. hafta arasında anlamlı bir azalma gösterirken (Z=2.27, p=0.026), 3. hafta ile 18. hafta arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Z=0.51, p=0.610).
c) SAİ toplam puanları 6. hafta ile 18. hafta arasındaki ölçümlerde (Z=1.76, p=0.082) anlamlı bir fark görülmedi.

Sigaranın psikolojik bağımlılığının değerlendirilmesi (SPBD) testinin 0, 3, 6, 18. haftalarda ölçülen toplam puanları Friedman testi ile karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi 2$ (3, N=32) = 7.69, p<0.053).

Sigara arzusunu ölçmeye yönelik hastalara verilen vizüel analog ölçek (VAÖ) puanlarının 0, 3, 6 ve 18. haftalarda yapılan ölçümleri Friedman testi ile karşılaştırıldığında ölçümler arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($\chi 2$ (3, N=32) = 32.0, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) VAÖ puanları 0. hafta ile 3. hafta arasında (Z=5.31, p<0.001), 0. hafta ile 6. hafta arasında (Z= 6.20, p<0.001) ve 0. hafta ile 18. hafta arasında (Z= 2.84, p=0.006) anlamlı düzeyde bir azalma gösterdi.
b) VAÖ puanları 3. hafta ile 6. hafta arasında (Z=0.89, p=0.372) bir farklılık göstermezken, 3. haftadaki ölçüm puanının 18. haftadan daha düşük olduğu saptandı (Z=2.47, p=0.015).
c) 6. hafta ile 18. hafta arasında yapılan karşılaştırmada 18. haftada VAÖ puanında anlamlı bir yükselme olduğu gözlendi (Z=3.36, p=0.001).

Sigara kullanım davranışını değerlendiren ölçeklerden dört ölçüm zamanında elde edilen puanların karşılaştırılmasına ilişkin Friedman test sonuçları Tablo 4.4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4.2. 0, 3, 6 ve 18. Haftalardaki Sigara Kullanım Davranışını Değerlendiren Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

		MEDİAN	χ2	df	P
FTND Toplam Puan	**0.hafta**	7.0	35. 1	3	< 0.001
	3. hafta	6.0			
	6. hafta	5.0			
	18. hafta	6.0			
FTND 4. soru	**0.hafta**	1.5	24.9	3	< 0.001
	3. hafta	1.0			
	6. hafta	1.0			
	18. hafta	1.0			
SAİ	**0. hafta**	4.0	23.2	3	< 0.001
	3. hafta	4.0			
	6. hafta	3.0			
	18. hafta	3.0			
SPBD	**0. hafta**	14.0	7.69	3	0.053
	3. hafta	14.0			
	6. hafta	13.0			
	18. hafta	13.0			
VAÖ	**0. hafta**	8.0	0.272	32.0	< 0.001
	3. hafta	5.5			
	6. hafta	5.0			
	18. hafta	6.0			

4.5. Hasta Grubunda Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerden 0, 3, 6 ve 18. Haftalarda Elde Edilen Puanların Karşılaştırılması

Depresyon şiddetini ölçmek için hastalara uygulanan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) toplam puanlarının 0 (tedaviden hemen önce), 3, 6 ve 18. haftalarda yapılan ölçümleri Friedman testi ile karşılaştırıldı ve ölçümler arasında anlamlı düzeyde değişiklik olduğu saptandı ($\chi2$ (3, N=32) = 26.3, $p<0.001$). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3, 6 ve 18. haftalar arasında anlamlı bir azalma gözlendi (sırasıyla Z=3.18, p=0.002; Z= 5.67, p<0.001; Z= 4.31, p<0.001).

b) 3. hafta ile 6. hafta arasında anlamlı bir azalma varken (Z= 2.50, p=0.014), 3. hafta ile 18. hafta arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Z=1.13, p=0.259).

c) 6. hafta ile 18. hafta HAM-D ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (Z= 1.36, p=0.177).

Depresyon şiddetini ölçmek için hastalara uygulanan bir diğer ölçek Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9) idi. PHQ-9 toplam puanlarının 0 (tedaviden hemen önce), 3, 6 ve 18. haftalarda yapılan ölçümleri Friedman testi ile karşılaştırıldı ve ölçümler arasında anlamlı düzeyde değişiklik olduğu saptandı ($\chi 2$ (3, N=32) = 33.4, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3, 6 ve 18. haftalarda arasında anlamlı bir azalma gözlendi (sırasıyla Z=3.19, p=0.002; Z= 5.78, p<0.001; Z= 6.30, p<0.001).

b) 3. hafta ile 6. hafta ve 18. haftalar anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla Z= 2.58, p=0.011 ve Z=3.07, p=0.003).

c) 6. hafta ve 18. haftalarda yapılan PHQ-9 ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Z=0.49, p=0.624).

Hastalarda anksiyete şiddetini ölçmek için kullanılan Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) ile 0 (tedaviden hemen önce), 3, 6 ve 18. haftalarda yapılan ölçümleri Friedman testi ile karşılaştırıldı ve ölçümler arasında anlamlı düzeyde değişiklik olduğu saptandı ($\chi 2$ (3, N=32) = 27.3, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3. hafta arasında (Z= 1.97, p=0.052) anlamlı bir fark görülmezken, 0. hafta ile 6. hafta ve 18. haftalar arasında (sırasıyla, Z= 5.27, p<0.001; Z=4.80, p<0.001) anlamlı bir azalma görüldü.

b) 3. hafta ile 6. hafta ve 18. haftalar arasında anlamlı bir azalma görüldü (sırasıyla Z=3.29, p=0.001; Z= 2.84, p=0.006).

c) 6. hafta ile 18. hafta arasında (Z= 0.46, p=0.644) anlamlı bir fark görülmedi.

OKB tanısı ile takip edilen hastalara uygulanan YBOCS ölçeğinden 0, 3, 6 ve 18. haftalarda elde edilen puanların karşılaştırılması için Friedman testi kullanılmış ve ölçümler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($\chi 2$ (3, N=9) = 16.3, p<0.001). Friedman testi için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldığında;

a) 0. hafta ile 3, 6 ve 18. haftalar arasında anlamlı bir azalma gözlendi (sırasıyla Z=2.48, p=0.020; Z= 5.58, p<0.001; Z= 4.83, p<0.001).

b) 3. hafta ile 6. hafta ve 18. haftalar anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla Z= 2.89, p=0.008 ve Z=2.35, p=0.028).

c) 6. hafta ve 18. haftalarda yapılan YBOCS ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Z=0.55, p=0.586).

Hastalık şiddetini değerlendiren ölçeklerin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4.5.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. 0, 3, 6 ve 18. Haftalardaki Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

		MEDİAN	χ2	df	P
HAM-D (N=32)	**1.hafta**	19.0	26.3	3	< 0.001
	3. hafta	11.5			
	6. hafta	9.5			
	18. hafta	11.5			
PHQ-9 (N=32)	**0.hafta**	18.0	33.4	3	< 0.001
	3. hafta	15.5			
	6. hafta	13.5			
	18. hafta	12.5			
BAÖ (N=32)	**0 hafta**	24.5	27.3	3	< 0.001
	3. hafta	17.5			
	6. hafta	14.5			
	18. hafta	13.5			
YBOCS (N=9)	**0 hafta**	53.0	16.3	3	< 0.001
	3. hafta	42.0			
	6. hafta	37.0			
	18. hafta	39.0			

4.6. Sigara İçme Davranışı ve Klinik Belirtilerin İlişkisi

Çalışmamızda sigara içme davranışını değerlendiren ölçeklerden elde edilen sonuçları karşılaştırdığımızda tTMU tedavisi sonrasında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olduğunu gözlemlediğimiz için bu değişikliğin hastaların belirtilerindeki değişiklikle ve diğer bazı değişkenlerle bir ilişkisi olup olmadığını anlamak istedik. Bunun için en kapsamlı ölçüm yöntemi olarak kullandığımız FTND ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası (0-6 hafta. ve 0-18. hafta) elde edilen puanlar arasındaki farkı her bir katılımcı için hesapladık. Sonrasında grubu FNTD ölçeğinde azalma olanlar ve olmayanlar (iki ölçüm arasında 0 fark olanlar ya da artma olanlar) olarak iki gruba ayırdık. Buna göre; FTND ölçeğinde azalma olan hasta sayısı 18 (%56.25), olmayan hasta sayısı 14 (%43.25) dü. Depresyon ve anksiyete şiddetini değerlendirmek ve izlemek için kullandığımız HAM-D ve BAÖ puanları için de benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası (0-6. hafta ve 0-18. hafta) arasındaki farkı bularak değişimin ne kadar olduğunu belirledik. Sonrasında sigara içme davranışındaki değişiklikler ve uygulanan frekansla (HF vs. LF) klinik belirtilerin şiddetindeki değişim ile ilişkisini araştırmak üzere her iki zaman aralığı için ikili lojistik regresyon analizi uyguladık. Uyguladığımız modelde FTND puanlarında azalma olanlar ve olmayanlar bağımlı değişken iken diğerleri bağımsız değişkenlerdi. Bu modelde 0-6. hafta ve 0-18. hafta olmak üzere her iki zaman aralığı

için de FTND puanları azalan ve azalmayanların bu değişkenlerin hiçbir ile anlamlı bir ilişki göstermediğini belirledik. Tablo 4.6'da Sigara içme davranışı ve klinik belirtilerin ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Sigara İçme Davranışı ve Klinik Belirtilerin İlişkisi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
tTMU frekans*	-,648	,953	,462	1	,497	,523
BAÖ 0-6 hafta farkı	-,086	,051	2,809	1	,094	,918
HAM-D 0-6 hafta farkı	,038	,067	,315	1	,575	1,038
Constant	1,522	,720	4,466	1	0,35	4,581
BAÖ 0-18 hafta farkı	-,072	,047	2,322	1	,128	,930
HAM-D 0-18 hafta farkı	,059	,067	,777	1	,378	1,060
tTMU frekans*	,289	,917	,099	1	,753	1,335
Constant	,352	,577	,373	1	,541	1,422

***Uygulanan tTMU frekansına göre 1 hz ve 10 hz alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.**

5. Tartışma

Bu çalışmaya MDB veya OKB tanıları ile altı hafta boyunca 30 seans tTMU tedavisi (günde 1 seans olmak üzere pazartesiden cumaya kadar haftada toplam beş seans) almış aktif sigara kullanıcısı olan hastalar dahil edilmiştir. TMU polikliniğimizde tedavi aldıkları sırada rutin klinik izlemin bir parçası olarak tüm hastalara belirli aralıklarla HAM-D, BAÖ, PHQ-9 Hasta Sağlık Anketi, YBOCS ölçekleri ile sigara bağımlılıklarına yönelik FTND, SAİ, Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi testi ve Sigara Arzusunu Ölçen Vizüel Analog ölçekleri uygulanmıştır. tTMU tedavisi bittikten sonra yine rutin izlemin gereği olarak hastalar düzenli aylık (4 haftada bir) kontrollere çağrılıp aynı ölçekler ile tekrar değerlendirilmişlerdir. Çalışmada; bu şekilde izlemi devam eden ve sigara kullanıcısı olan hastalara 0. haftada (tedaviden hemen önce) tedavinin 3. haftasını tamamlandıktan sonra, tedavinin tamamlanmasından hemen sonra (6. hafta) ve bunu takip eden 12 haftanın sonunda (18. hafta) olmak üzere dört zaman noktasında uygulanan ölçek skorları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca sigara içme davranışındaki değişikliklerin aynı zaman diliminde hastaların klinik belirti şiddetindeki değişikliklerle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamız bilindiği kadarıyla Türkiye'de psikiyatrik

tanı endikasyonları ile DLPFC'ye uygulanan ardışık tTMU'nun sigara bağımlılığına etkisini ölçen ilk çalışmadır.

5.1. tTMU Tedavisi Sonrasında Sigara Bağımlılığı

Çalışmamızın ilk ve en önemli bulgusu tTMU tedavisinin tamamlanmasından hemen sonrasında, yani 6. haftada, sigara içme davranışı ve bağımlılık düzeyini değerlendiren tüm ölçeklerde anlamlı bir azalma olmasıdır. Bir başka deyişle; tTMU tedavisi tamamlandığında içilen sigara miktarı ve sigara içmeye duyulan arzu genel olarak azalmıştır. Hatta bir hasta tedavinin 3. haftasında sigarayı bırakmış ve 18 haftalık izlemin sonunda hala sigara içmediği ve sigara arzusu duymadığı öğrenilmiştir. Dahası tüm grupta gözlenen sigara bağımlılığındaki bu azalma tedavinin tamamlanmasından hemen sonrasını içine alan ölçüm noktalarında (0 ile 3. hafta ve 3 ile 6. hafta arasında) bir öncekine göre anlamlı olmaya devam etmiştir. Tedavinin tamamlanmasını takip eden 12 hafta sonunda (18. haftada), sigara bağımlılığının artık azalmadığı, hatta Fagerström Nikotin Bağımlılık testi ve sigara içme arzusunu ölçen vizüel analog ölçek puanlarının bir miktar arttığı gözlenmiş; ancak bu ölçekler de dahil sigara bağımlılığını değerlendiren tüm ölçek puanları hala tedavi öncesindeki düzeye göre anlamlı biçimde düşük olmaya devam etmiştir. Bu bulgu genel olarak bugüne kadar sigara bağımlılığında TMU kullanımına ilişkin yapılan kısıtlı sayıda çalışmadan elde edilen bulgularla uyumludur. Ancak söz konusu çalışmalar az sayıda seansla, az sayıda gönüllüyle ve kısa süreli izlemle yapılan çalışmalardır. Nitekim; ilk olarak tek seans tTMU uygulamasının sigara bağımlılığında etkili olduğu gösterilmiş (14), sonrasında kontrollü çalışmalar yapılmaya başlamıştır. Örneğin; bu konuda yapılmış ilk randomize çift kör sham kontrollü çalışmalardan birinde (N=11) DLPFC bölgesine uygulanan tek seans HF-tTMU'nun (%90 MT, 20 Hz) uygulamadan 30 dakika sonra sigara ile ilgili ipuçları karşısında oluşan sigara içme arzusunu azalttığı gösterilmiştir (134). Randomize çift kör sham kontrollü başka bir çalışmada (N=14) DLPFC bölgesine tek seans HF-tTMU (%90 MT, 20 Hz, toplam 1000 atım) uygulanmış ve aktif tTMU grubunun günlük sigara tüketiminde azalma olduğu, ancak sigara özleminde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (135). Sol DLPFC'ye HF-tTMU uygulanan çift kör sham kontrollü randomize bir çalışmada (N=16) aktif tTMU grubunda sigara özleminde ve günlük sigara tüketiminde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (16). Tek seans tTMU uygulamalarından sigara içme miktarında ya da sigaraya duyulan özlemde bu şekilde ümit verici sonuçların alınması daha uzun süreli ve farklı kortikal alanlara yapılan TMU çalışmalarının önünü açmıştır. Çift kör sham kontrollü bir çalışmada (N=48) DLPFC'ye 10 gün boyunca her gün, sonraki üç hafta ise haftada bir olacak şekilde toplam 13 seans HF-tTMU (%100 MT, 10 Hz, toplam 1000 atım) uygulanmış, aktif grupta sigara tüketiminin ve özleminin anlamlı düzeyde azaldığı ancak 6 ay sonra yapılan değerlendirmede kişilerin sigara içme sıklığının arttığı gösterilmiştir (14). Çok seanslı HF-tTMU uygulanan başka bir çift-kör-sham-kontrollü randomize çalışmada (N=15) bilateral DLPFC bölgesine 4 hafta boyunca TMU (%100 MT, 20 Hz, toplam 750 atım) uygulanmış ve sadece ilk haftanın sonunda aktif grupta anlamlı bir azalma olduğu, tedavi bitiminde iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (136).

tTMU'nun etkinliği uygulama parametrelerinden de etkilenebilir. Nitekim; yapılan bir çalışmada 20 Hz'un 10 Hz'ye göre, >1200 günlük atım sayısının daha az atım

sayısına göre, >%100 motor eşik amplitüdün daha düşük motor eşik uygulamasına göre, 4 hafta ve üzerindeki tedavi süresinin daha az süreyle uygulanan tTMU tedavisine göre daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı bildirilmiştir (54). Bu nedenle değişen parametrelerle birlikte TMU'nun sigara bağımlılığına yönelik etkinliğinin değişebileceği ve çalışmaların sonuçlarında gözlenen farklılıkların buna bağlı olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda yüksek frekans tTMU grubunda %120 MT, 10 Hz, 3000 atım parametreleri, düşük frekans grubunda ise %100 MT, 1 Hz, toplam 1200 atım parametreleri seçilmiştir ve çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan seans sayısı ortalama 34 (Aralık=23-46, Medyan=36)'tür. Bir başka deyişle; bizim çalışma grubumuzda hastaların aldığı tedavi daha uzun süreli ve atım sayısı yani tedavi dozu fazladır. Bu da bize yüksek dozda ve uzun süreli tTMU tedavisinin sigara bağımlılığında daha etkili olabileceğini düşündürmüştür.

tTMU uygulamasının yapıldığı kortikal alan ve frekans da önemli parametreler olabilir. Ne var ki, bu konuda henüz klinik olarak yol gösterici bir algoritma oluşturulması için yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalardan biri hariç tamamına sol DLPFC'ye uygulama yapılmıştır. Bu nedenle bölgesel bir farklılık için karşılaştırma yapmamız mümkün olmamıştır. Çalışmamızda 25 hastaya HF-tTMU, 7 hastaya LF-tTMU uygulanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ise çoğunlukla yüksek frekanslı tTMU'nun sigara bağımlılığındaki etkinliği üzerinde durulmuştur. Yapılan regresyon analiziyle bizim çalışmamızda uygulanan frekansın biçiminin hem 6. haftanın hem de 18. haftanın sonunda sigara bağımlılık düzeyindeki değişiklikle ilişkisi olmadığı belirlenmiştir. Bu bulgular her ne kadar başka uygulama bölgeleriyle karşılaştırma olanağımız olmasa da sol DLPFC'ye uygulanan uzun süreli ve yüksek dozda tTMU'nun sigara bağımlılığında etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ve bu etki frekanstan bağımsız gibi görünmektedir. Ne var ki, örneklem genişliğinin görece küçük olması ve düşük frekanslı tTMU uygulanan hasta sayısının az olması bu yorumu ihtiyatla yapmamızı gerektirmiştir.

Çalışmamızda gözlemlediğimiz tTMU'nun sigara bağımlılığını olası iyileştirici etkisi öncelikle dopamin sistemi üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir. Nitekim; nikotin bağımlılığının, mezolimbik dopamin yolunda hipodopaminerjik bir durum olduğunda ortaya çıktığı ve dopaminerjik sistemin bir bozukluğu olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi kullanılan çalışmalarda, nikotin bağımlılığı olan hastalarda ventral striatal D2 reseptör sayısında ve dopamin salınımında azalma olduğu bildirilmiştir (146). Dopamin salınımının bağımlılığı güçlendirici bir etkisi olduğu ve nikotin yoksunluğu yaşadığı sırada kişide yetersiz dopamin salınımı ve azalmış ödül doyumu olduğu bilinmektedir. Nikotin çekilmesi sırasında yaşanan ödül işlevindeki azalmanın, yoksunluğun etkilerini belirginleştirdiği ve sigara içme davranışını arttırdığı düşünülmektedir (99,128). Yapılan çalışmalarda DLPFC'nin tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarımı ile nukleus kaudatusta (126,128) ve striatumda (129) dopamin salınımını indüklendiği gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde sağ veya sol DLPFC'ye uygulanan tTMU'nun dopamin salınımı üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada sol DLPFC'ye uygulanan tTMU'nun dopamin salınımını önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır (138). Yüksek frekansta tTMU uygulamasının DLPFC'de dopamin salgılanmasına sebep olacağı (130) ve böylece artan dopamin ile birlikte yoksunluk semptomlarının azalacağı

ileri sürülmüştür (127,129). Transkraniyal manyetik uyarım sayesinde dopamin salınımında geçici artış olsa dahi, nikotin geri çekilmesi yaşayan kişilerde bunun aşerme düzeylerini azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (131). Bu etki özellikle sigara bağımlılığının tedavisinde nükslerin önlenmesi açısından önemli olabilir. Zira; yoğun ve kontrol edilemeyen bir madde kullanma arzusu olarak tanımlanan özlem, nikotin bağımlılığının nüksetmesine önemli katkılarda bulunan en temel özelliklerinden biridir.

Dopamin eksikliği hipotezinin yanı sıra, nikotin bağımlılığı frontal korteksin bir bozukluğu olarak da tanımlanmıştır. DLPFC ve dorsal ön singulat korteks dahil olmak üzere dorsal PFC ağı, karar verme ve öz kontrol gibi yürütme işlevini yönetirken; medial prefrontal korteks dahil ventral PFC ağı, OFC ve ventral ön singulat korteks limbik uyarılma ve duygu işlemede rol oynar. Nikotin bağımlılığı olan kişilerin beyin aktivasyonlarının incelendiği bir çalışmada, bilişsel görevler sırasında aktif olması beklenen sağ ve sol DLPFC bölgelerinde hipoaktivasyon saptanırken; sigara ile ilgili ipuçları gösterildiği sırada ventral PFC ve OFC bölgelerinde ise hiperaktivasyon olduğu keşfedilmiştir. Dolayısıyla bu iki sistemin dengesizliği, özellikle hiperaktif bir duygu işleme ve hipoaktif yürütücü işleyiş sistemi, bağımlılıkların nedeni olarak varsayılmıştır. (146). Benzer şekilde, prefrontal korteksin sigara özleminin bilişsel kontrolünde etkili olduğunu gösteren (123) ve sigara ile ilgili ipuçları karşısında sigara içme davranışını yönlendirmek için aktive olduğunu gösteren (119,146) birçok çalışma bulunmaktadır. DLPFC'nin ödül yolağı üzerinde etkili olan yönetici kontrol ağında olduğu bilinmektedir (16). Nikotin bağımlılığında gerçekleştiği düşünülen DLPFC hipoaktivasyonunun; ödül yolağı üzerindeki inhibisyonuna etki ederek, bozulmasına neden olduğu (12) belirtilmiştir. Böylelikle, tTMU uygulaması ile DLPFC hipoaktivasyonu giderilirse, DLPFC'nin ödül yolağı üzerindeki inhibisyonunun güçlendirilebileceği (16) ve böylece terapötik bir etki yakalanabileceği ileri sürülmüştür (148).

Nikotin bağımlılığındaki tTMU etkinliği ile ilgili başka bir fikir de manyetik uyarımın kortikal uyarılabilirliği modüle etmesi ile ilgilidir. Bu şekilde bir manyetik stimülasyon, stimüle edilen bölgeler dışında bu bölgelerin ilişkili olduğu alanları da etkileyebilir (132). Bu sayede manyetik uyarımlar beyin ödül sistemindeki nöroadaptasyonları ve sinaptik plastisiteyi değiştirebilir (16,133). tTMU'nun nikotin bağımlılığındaki etkisi, ödül yolağı üzerinde yarattığı uzun süreli potansiyalizasyon, nöroadaptasyon ve sinaptik plastisitenin aktive edilmesi ile açıklanabilir (131,133). Sonuç olarak; DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı tTMU, hem dopamin salınımını arttırarak, hem dorsal PFC yürütücü sisteminin aktivasyonunu arttırarak, hem de kortikal uyarılabilirliği modüle ederek sigara özlemini ve günlük sigara tüketimini azaltarak terapötik bir tedavi yöntemi olabileceği konusunda ümit vermektedir (146).

5.2. tTMU Tedavisinin Klinik Belirtiler Üzerine Etkisi

Çalışmamızda 6 haftalık tTMU uygulaması sonrasında çalışma grubunda (N=32) depresyon ve anksiyete belirtilerinin şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Belirtilerdeki bu şekilde düzelme literatürlü uyumlu bir bulgudur. tTMU'nun MDB'deki terapötik etkinliğini ölçen bir çok çalışma 6. haftadan sonra HAM-D ölçeklerinde anlamlı bir azalma olduğunu ve hastaların klinik anlamda düzelme gösterdiklerini belirtmiştir

(47,50,52). Yine tTMU'nun anksiyete bozukluklarında klinik olarak anlamlı bir düzelme sağladığını gösteren çalışmalarla da bulgular uyumlu bulunmuştur (80,145). Ayrıca diğer çalışmalarla uyumlu diğer bir bulgu da tTMU tedavisi tamamlandıktan sonra da belirtilerdeki düzelmenin tedavi bitimini izleyen 12 haftalık izlem süresince de devam etmiş olmasıdır.

Benzer şekilde çalışma grubunda OKB tanısı ile tTMU ile tedavi gören hastaların YBOCS skorlarında tedavinin tamamlanmasına kadar geçen zamana kadar tedrici bir azalma görülmüş ve 18. haftada da belirtilerdeki bu düzelmenin devam ettiği gözlenmiştir. OFC ve SMA'yı hedef alan LF-tTMU uygulamaları OKB için en etkili yöntem olarak önerilmiş (59) olsa da çalışmamızda DLPFC'ye LF-tTMU uygulanmıştır. Literatürde DLPFC'ye uygulanan düşük frekanslı tTMU uygulamasını etkisiz bulan çalışmaların (65) aksi yönünde ortaya çıkan bu bulgu örneklemimizin küçük olması ve bulguların genelleştirilememesi ile ilgili olabilir. Öte yandan literatürdeki çalışmalarda OKB'de tTMU uygulaması için en etkili bölge ve en uygun parametreler konusunda hala bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. Sağ veya sol DLPFC bölgesine uygulanan HF-tTMU'nun, OKB'de sham tTMU'ya göre anlamlı bir fark yaratmadığı birçok çalışmada gösterilse de (60-62), 6 haftaya kadar devam eden TMU seansları sonunda HAM-D skorlarındaki azalmaya paralel olarak YBOCS skorlarında azalma olduğu bildirilmiştir (62).

5.3. tTMU Tedavisi Sonrası Klinik Belirtilerdeki Değişiklikler ile Sigara Bağımlılığındaki Değişiklikler Arasındaki İlişki

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, tTMU'nun sigara bağımlılığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, burada dikkate alınması gereken çok önemli bir nokta hastalara tedavinin sigara bağımlılığı nedeniyle değil, MDB ya da OKB tanıları nedeniyle uygulanmış olmasıdır. Bu nedenle, sigara bağımlılık düzeyindeki herhangi bir değişikliğin asıl tanıya ait klinik değişilikle ilişkili olması olasılığı çok yüksektir. Örneğin MDB'si olan bir hasta şikayetlerini gidermek/bastırmak için sigara kullanabilir. TMU tedavisi ile MDB'si düzelen bir hasta klinik durumu ile ilişkili bir şekilde daha az ihtiyaç duyduğu için sigara kullanımını azaltmış olabilir. Nitekim; sigara kullanan kişilerde sigara içmenin huzursuzluk ve gerginlik hissini azaltabileceği veya antidepresan bir etkinlik sağlayabileceği ileri sürülmüştür (99).

Öte yandan sigara bağımlılığı ve psikiyatrik hastalık ilişkisi bağlamında tersine bir ilişki de söz konusu olabilir. Sigara bağımlılığı komorbidite olarak birçok psikiyatrik hastalıkta görülmektedir ve psikiyatrik hastalıkları olanlarda sigara bağımlılığının prevalansının daha fazla olduğu bilinmektedir (150). Ayrıca psikiyatrik hastalık geçmişi olanların sigara bırakma tedavisine yanıt oranlarının olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Sigara bırakma tedavisinde psikiyatrik hastalık öyküsünün etkisini inceleyen bir çalışmada tedavinin 8. haftasında sigarayı bırakma başarısı ile son bir yıl içinde duygudurum bozukluğu tanısı alma arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (151). Yapılan başka bir çalışmada psikiyatrik hastalık geçmişi olmayanların istatiksel olarak anlamlı bir şekilde sigara bırakma başarısı daha yüksek bulunmuştur. Aynı

çalışmada anksiyete bozukluğu ve MDB ayrı ayrı incelenmiş ve bu iki hastalığın da sonuçları olumsuz etkilediğine dikkat çekilmiştir (150).

Çalışmamızda tTMU tedavisiyle psikiyatrik belirtilerde ortaya çıkan değişiklikler ile sigara bağımlılığında görülen azalma arasında bir ilişki olup olmadığı lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Sonuçta depresyon ve anksiyete düzeyinde gözlemlenen iyileşmenin hem 6. haftanın sonunda hem de 18. haftanın sonunda sigara bağımlılığının azalmış ya da değişmemiş olması ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Bu bulguya dayanarak MDB yada OKB için yapılan tTMU tedavisi sonrası sigara bağımlılığında gözlemlenen iyileşmenin depresyon ve anksiyetenin düzelmesinden bağımsız bir durum olduğu söylenebilir.

5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın birkaç önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Bunlardan ilki örneklemin küçük olmasıdır. Düşük katılımcı sayısı bulguların yorumlanmasında tip 1 hata ihtimalini akılda tutmayı gerektirmektedir. Bir diğer önemli kısıtlılık çalışmanın retrospektif ve kontrol grubu içermeyen bir çalışma olmasıdır. Özellikle kontrol grubunun olmaması tTMU'nun sigara bağımlılığının tedavisinde etkinliği konusunda net bir çıkarım yapılmasını engellemektedir. Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan bir başkası da sigara bağımlılığını ölçmeye yönelik ölçeklerin öz bildirime dayalı olmasıdır. Zira; hastaların en son içtikleri sigaranın üzerinden ne kadar süre sonra ölçekleri doldurduğu bir veri olarak kayda alınmadığı için bu konuda eksik bir değerlendirmeye yol açmış olabilir. Son olarak; çalışmamızda tTMU uygulanan bölge bulunurken navigasyon sistemleri değil anatomik haritalandırma kullanılmıştır, hedeflenen bölgenin kişiler arasında anatomik varyasyonları göz önünde bulundurulduğunda, hassas bir belirleme yöntemi olmamış olabilir.

6. Sonuç

Çalışmamızda MDB ve OKB tanılarıyla tTMU tedavisi alan ve aynı zamanda sigara kullanıcısı olan hasta grubunda sigara bağımlılığının tedavi bitiminde anlamlı düzeyde azaldığı ve izleyen 12 haftalık takip süresinde de azalma devam etmekle birlikte tedavi öncesine göre düşük düzeyde kalmaya devam ettiği gözlenmiştir. Aynı zamanda çalışma grubunda depresyon, anksiyete ve OKB belirtilerinde de tedavi sonrasında anlamlı bir düşme olduğu ve belirtilerin şiddetinin aynı izlem süresinde başlangıca göre düşük olduğu belirlenmiştir. Öte yandan; sigara bağımlılığında gözlenen düzelmenin depresyon ve anksiyete belirtilerinde saptanan düzelmeden ve tTMU sırasında uygulanan frekans düzeyi ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; bu bulgular tTMU tedavisinin MDB ve OKB'de etkin bir tedavi olduğunu ve aynı zamanda sigara kulllanıcısı olan bu hasta grubunda psikiyatrik hastalık şiddetinden bağımsız olarak sigara bağımlılık düzeyini azaltabilecek bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Terapötik etkinin tedavi bitiminden 12 hafta sonra da korunduğu görülmekle birlikte, 6 ve 18. haftalar arasında görülen anlamlı artış sigara bağımlılığında azalma etkisinin ne kadar süre devam edebileceği ile ilgili soru işareti oluşmaktadır. Çift-Kör randomize ve plasebo kontrollü olmaması ve asıl tedavi nedeninin

başka psikiyatrik hastalıklar olması diğer çalışmalara nazaran birer eksiklik olsa da bizim çalışmamızda örneklem genişliği daha büyük, seans sayısı yani tedavi dozu daha yüksek ve izlem süresi daha uzundur (6 haftalık tedaviyi takiben 12 haftalık izlem süresiyle toplam 18 hafta). Ancak tTMU'nun sigara bağımlılığında etkin bir tedavi olup olmadığının araştırılması için psikiyatrik eş tanısı olmayan katılımcılardan oluşan daha geniş örneklemlerle randomize ve plasebo (sham) kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Sigara bağımlılığı, dünya sağlık örgütünün çalışmalarına göre popülasyonun üçte birini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Tekrarlayıcı TMU'nun nikotin bağımlılığında sigara tüketimini azaltabileceği ve sigara içme isteği üzerine terapötik bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada major depresif bozukluk (MDB) veya obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanılarıyla tTMU tedavisi almış ve tedavisi tamamlanmış olan hastalar arasında, aktif sigara kullanıcısı olan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra tedaviye yanıt ve yan etkiler ile sigara içme isteğinin ve sıklığının retrospektif (geriye dönük) olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır. Başka tanılarla tTMU tedavisi alan aktif sigara içicisi hastalarda bu tedavinin sigara içme davranışı ve bağımlılık düzeyine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Yöntem: Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D. TMU polikliniğinde, Haziran 2019-Mart 2020 tarihleri arasında DSM-5'e göre OKB veya MDB tanıları ile tTMU tedavisi almış ve 6 haftalık tTMU tedavisini tamamlamış 18-70 yaş arası 32 hasta dahil edilmiştir. Hastalara tedavi başlamadan ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla (0,3,6 ve 18. haftalarda) uygulanmış olan sigara bağımlılığına yönelik Fagerström Nikotin Bağımlılık testi, Sigara Ağırlık İndeksi, Sigara İçme Arzusunu Ölçmeye Yönelik Vizüel Analog ölçek ve Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi testi; klinik durumlarını ölçmeye yönelik Hamilton Depresyon ölçeği, Beck Anksiyete ölçeği, Y-BOCS, PHQ-9 hasta Sağlık Anketi skorları retrospektif olarak dosya üzerinden taranmıştır.

Bulgular: 6 haftalık tedavi sonunda sigara içme davranışı ve bağımlılık düzeyini değerlendiren tüm ölçeklerde anlamlı bir azalma bulunmuştur. Bu azalma 18. hafta kontrolünde anlamlı bir düzeyde devam etmekle beraber 6. hafta-18. hafta arasında hafif düzeyde artış görülmüştür. 6 haftalık tTMU uygulaması sonrasında MDB, OKB ve anksiyete belirtilerinde anlamlı bir azalma görülmüş ve tedavi bitiminden 12 hafta sonra da bu etkinin devam ettiği saptanmıştır. Psikiyatrik belirtilerde ortaya çıkan değişiklikler ile sigara bağımlılığında görülen azalma arasında bir ilişki olup olmadığı lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışma bir psikiyatrik tanı ile takip ve tedavi edilen, aynı zamanda sigara bağımlılığına sahip kişilerde tTMU uygulamasının klinik düzelmenin yanı sıra sigara bağımlılığına da anlamlı bir etkisi olduğunu ve bu etkinin en az 12 hafta kadar devam ettiğini göstermektedir. tTMU'nun etkinliğini gözlemlemek amacıyla psikiyatrik eş tanısı olmayan katılımcılardan oluşan daha geniş örneklemlerle randomize ve plasebo (sham) kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara içme arzusu, Sigara bağımlılığı, TMU, tTMU

8. ABSTRACT

Aim and Introduction: Smoking addiction is an important health problem affecting one third of the population according to the studies of the World Health Organization. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is thought to reduce cigarette consumption in nicotine addicts and may have a therapeutic effect on nicotine craving. In this study, it was aimed to retrospectively analyze the sociodemographics and clinical characteristics of patients who have received and completed rTMS treatment with diagnoses of major depressive disorder (MDD) or obsessive compulsive disorder (OCD), as well as their response to the treatment and side effects of the treatment, the urge and frequency of smoking. It was planned to examine the effects of this treatment on smoking behavior and addiction level in active smokers who receive rTMS treatment with other diagnoses.

Method: Thirty-two patients between the ages of 18-70 who were diagnosed with OCD or MDD according to DSM-5 criterias, in the TMS outpatient clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine Psychiatry Department, between June 2019 and March 2020, and who completed the 6-week rTMS treatment were included in the study. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, Heaviness of Smoking Index, Visual Analog Scale Measurements of Craving for a Cigarette, and the Test to Assess the Psychological Dependence on Tobacco Smoking were applied to patients at regular intervals (at 0.3, 6 and 18 weeks) before and after treatment; and Hamilton Depression Scale, Beck Anxiety Inventory, Y-BOCS, PHQ-9 Patient Health Questionnaire scores were measured retrospectively.

Results: After 6 weeks of treatment, a significant decrease was observed in all scales evaluating smoking behavior and addiction level. This decrease continued at a significant level in the 18th-week control, but a slight increase was found between weeks 6 and 18. After 6 weeks of rTMS application, a significant decrease was observed in MDD, OCD and anxiety symptoms and it was found that this effect was persistent 12 weeks after the end of the treatment. Logistic regression analysis was used to determine whether there was a relationship between the changes in psychiatric symptoms and decrease in smoking addiction, and no significant relationship was found.

Conclusion: This study shows that rTMS treatment not only has a clinical improvement on people with smoking addiction who are followed and treated with a psychiatric diagnosis, but also has a significant effect on smoking addiction itself, and it was shown that this effect continues for at least 12 weeks after the end of the treatment. In order to observe the effectiveness of rTMS, randomized and placebo (sham) controlled studies are required with larger samples consisting of participants without psychiatric comorbidity.

Keywords: Nicotine cravings, Smoking addiction, rTMS, TMS

9.KAYNAKLAR

1. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder

*Tarique Perera a, Mark S. George *, Geoffrey Grammer d, Philip G. Janicak e,Alvaro Pascual-Leone f, Theodore S. Wirecki g*

2. *Report on risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): suggested guidelines from the International Workshop on Risk and Safety of rTMS (June 1996).*

Wassermann EM. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997;108:1–16.

3. *The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway.*

Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H Exp Brain Res. 2008 May; 187(2):207-17.

4. Tobacco addiction: a biochemical model of nicotine dependence.

Ortells MO, Barrantes GE. Medical Hypotheses, 2010;74(5):884-94.

5. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior

Dani JA, Biasi MD. 2001; 70: 439–446.

6. Quitting smoking among adults--United States, 2001-2010.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Nov 11; 60(44):1513-9.

7. Reactivity to nicotine cues over repeated cue reactivity sessions.

LaRowe SD, Saladin ME, Carpenter MJ, Upadhyaya HP Addict Behav. 2007 Dec; 32(12):2888-99.

8. Resting-state functional connectivity and nicotine addiction: prospects for biomarker development

John R. Fedota and Elliot A. Stein

9. The role of cognitive control in cocaine dependence.

Garavan H, Hester R Neuropsychol Rev. 2007 Sep; 17(3):337-45.

10. Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure.

Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, Jou J, Tiongson E, Allen V, Scheibal D, London ED, Monterosso JR, Tiffany ST, Korb A, Gan JJ, Cohen MS Biol Psychiatry. 2007 Sep 15; 62(6):642-51.

11. Neural correlates of craving and resisting craving for tobacco in nicotine dependent smokers.

Hartwell KJ, Johnson KA, Li X, Myrick H, LeMatty T, George MS, Brady KT Addict Biol. 2011 Oct; 16(4):654-66.

12. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex.

Goldstein RZ, Volkow ND Am J Psychiatry. 2002 Oct; 159(10):1642-52

13. Addiction: beyond dopamine reward circuitry.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 13; 108(37):15037-42.

14. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal

cortex reduces cigarette craving and consumption.

Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A Addiction. 2009 Apr; 104(4):653-60.

15. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial.

Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, Zangen A Biol Psychiatry. 2014 Nov 1; 76(9):742-9.

16. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving.

Li X, Hartwell KJ, Owens M, Lematty T, Borckardt JJ, Hanlon CA, Brady KT, George MS Biol Psychiatry. 2013 Apr 15; 73(8):714-20.

17. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes.

Rose JE, McClernon FJ, Froeliger B, Behm FM, Preud'homme X, Krystal AD Biol Psychiatry. 2011 Oct 15; 70(8):794-9.

18. Differences in "bottom-up" and "top-down" neural activity in current and former cigarette smokers: Evidence for neural substrates which may promote nicotine abstinence through increased cognitive control.

Nestor L, McCabe E, Jones J, Clancy L, Garavan H Neuroimage. 2011 Jun 15; 56(4):2258-75.

19. Working memory-related neural activity predicts future smoking relapse.

Loughead J, Wileyto EP, Ruparel K, Falcone M, Hopson R, Gur R, Lerman C Neuropsychopharmacology. 2015 May; 40(6):1311-20.

20. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases.

Ni Z, Chen R Transl Neurodegener. 2015; 4():22.

21. Transcranial brain stimulation: Past and future.

Rothwell J1. Brain Neurosci Adv. 2018 Dec 4;2:2398212818818070. doi: 10.1177/2398212818818070

22. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.

Merton PA, Morton HB Nature. 1980 May 22; 285(5762):227.

23. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex.

Gualtierotti T, Paterson AS. (1954) The Journal of Physiology 125(2): 278–291.

24. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output.

Barker AT, Garnham CW, Freeston IL Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1991; 43():227-37.

25. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL Lancet. 1985 May 11; 1(8437):1106-7.

26. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression.

Horvath J.C., Mathews J., Demitrack M.A. JoVE. 2010 (45).

27. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review.

C Lee, J., M Blumberger, D., B Fitzgerald, P., J Daskalakis, Z., & J Levinson, A. (2012). Current

pharmaceutical design, 18(36), 5846-5852.

28. Personalized transcranial magnetic stimulation in psychiatry.

Cocchi, L., &Zalesky, A. (2018). Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.

29. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation.

Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., &Piradov, M. A. (2015). Frontiers in human neuroscience, 9, 303.

30. Brain Stimulation Approved for Obsessive-Compulsive Disorder.

Voelker, R. (2018). Jama, 320(11), 1098-1098.

31. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation.

Jalinous R J Clin Neurophysiol. 1991 Jan; 8(1):10-25.

32. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee.

Groppa S1, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U Valls-Solé J, Siebner HR.

33. 3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation.

Yang S, Xu G, Wang L, Chen Y, Wu H, Li Y, Yang Q Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006; Suppl():6469-72.

34. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation.

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ J Physiol. 1993 Jan; 460():201-19.

35. Magnetic stimulation of the human brain.

Ueno S, Matsuda T Ann N Y Acad Sci. 1992 Mar 31; 649():366-8.

36. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L Clin Neurophysiol. 2014 Nov; 125(11):2150-2206.

37. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer

Andre R. Brunoni,1,2,3 Bernardo Sampaio-Junior,1 Adriano H. Moffa,4 Luana V. Aparício,1 Pedro Gordon,1,5 Izio Klein,1 Rosa M. Rios,1 Lais B. Razza,1 Colleen Loo,4 Frank Padberg,2,3 and Leandro Valiengo1

38. Navigated transcranial magnetic stimulation.

Ruohonen J, Karhu J Neurophysiol Clin. 2010 Mar; 40(1):7-17.

39. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications.

Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS Brain Stimul. 2009 Jan; 2(1):50-4.

40. Concordance Between Beam F3 and MRI-neuronavigation Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex.

Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, Daskalakis ZJ, Blumberger

DM, Downar J Brain Stimul. 2015 Sep-Oct; 8(5):965-73.

41. Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology.

Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM Paulus W, Pauri F Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999; 52():171-85.

42. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV, CANMAT Depression Work Group. Can J Psychiatry. 2016 Sep; 61(9):561-75.

43. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Clin Neurophysiol. 2009 Dec; 120(12):2008-2039.

44. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation.

Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM J Neurosci. 2003 Nov 26; 23(34):10867-72.

45. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research

Max M. Klein,a, Roi Treister,a Tommi Raij,b Alvaro Pascual-Leone,c Lawrence Park,d,e Turo Nurmikko,f Fred Lenz,g Jean-Pascal Lefaucheur,h,i Magdalena Lang,a Mark Hallett,j Michael Fox,a,b,c Merit Cudkowicz,a Ann Costello,d Daniel B. Carr,k Samar S. Ayache,h,i and Anne Louise Oaklandera,l.*

46. CURRENT Diagnosis & Treatment Psychiatry, Second Edition

Michael Ebert, Peter Loosen, Barry Nurcombe, James Leckman

47. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression

Shawn M. McClintock, PhD, MSCS,a,b, Irving M. Reti, MBBS,c Linda L. Carpenter, MD,d William M. McDonald, MD,e Marc Dubin, MD, PhD,f Stephan F. Taylor, MD,g Ian A. Cook, MD,h John O'Reardon, MD,i Mustafa M. Husain, MD,a,b Christopher Wall, MD,j Andrew D. Krystal, MD,b,k Shirlene M. Sampson, MD,l Oscar Morales, MD,m Brent G. Nelson, MD,n Vassilios Latoussakis, MD,f Mark S. George, MD,o,p and Sarah H. Lisanby, MDb, on behalf of both the National Network of Depression Centers rTMS Task Group and the American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments*

48. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials.

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ Psychol Med. 2014 Jan; 44(2):225-39.

49. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) In the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials.

Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C Depress Anxiety. 2015 Mar; 32(3):193-203.

50. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial.

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA Biol Psychiatry. 2007 Dec 1; 62(11):1208-16.

51. Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression.

Kiebs, M., Hurlemann, R., & Mutz, J. (2019). The British Journal of Psychiatry, 1-2.

52. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial.

Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, Tendler A, Daskalakis ZJ, Winston JL, Dannon P, Hafez HM, Reti IM, Morales OG, Schlaepfer TE, Hollander E, Berman JA, Husain MM, Sofer U, Stein A, Adler S, Deutsch L, Deutsch F, Roth Y, George MS, Zangen A World Psychiatry. 2015 Feb; 14(1):64-73.

53. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and multiple treatments meta-analysis.

Chen, J. J., Zhao, L. B., Liu, Y. Y., Fan, S. H., &Xie, P. (2017). Behavioural brain research, 320, 30-36

54. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects.

Xie, J., Chen, J., & Wei, Q. (2013). Neurological research, 35(10), 1084-1091

55. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation.

Bayes, A. J., & Parker, G. B. (2018). Acta Psychiatrica Scandinavica, 137(6), 459-471.

56. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS.

O'Reardon J.P., Blumner K.H., Peshek A.D. J. Cli. Psychiatry. 2005;66:1524–1528.

57. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 2016.

Philadelphia: Williams & Wilkins.

58. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review.

Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G , Girardi P, Del Casale A.

59. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials.

Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F.

60. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study.

Alonso P Pujol J Cardoner N Cardoner N et al. (2001). American Journal of Psychiatry 158, 1143–1145.10.1176/appi.ajp.158.7.1143

61. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study.

Prasko J Pasková B Záleský R Novák T et al. (2006). Neuroendocrinology Letters 27, 327–332.

62. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation.

Sachdev PS Loo CK Mitchell PB McFarquhar TF Malhi GS (2007). Psychological Medicine 37, 1645–1649.10.1017/S0033291707001092

63. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder.

Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH.

64. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves symptoms and reduces clinical illness in patients suffering from OCD–Results from a single-blind, randomized clinical trial with sham cross-over condition.

Haghighi M, Shayganfard M, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Pirdehghan A, et al. Journal of psychiatric research 2015; 68: 238-244.

65. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder.

Kang J.I., Kim C.H., Namkoong K., Lee C.I., Kim S.J. J. Clin. Psychiatry. 2009;70(12):1645–1651.

66. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor cortex in treatment refractory patients with obsessive compulsive disorder.

Kumar N, Chadda, RK. Indian journal of psychiatry 2011; 53: 340.

67. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2005; 29: 399-419.

68. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive compulsive disorder.

Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Pantelis C. Archives of General Psychiatry 2007; 64: 946-955.

69. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation.

Ruffini C., Locatelli M., Lucca A., Benedetti F., Insacco C., Smeraldi E. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry. 2009;11(5):226–230.

70. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive compulsive disorder: a double-blind, crossover study.

Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, et al. Translational psychiatry, 2014; 4: e436.

71. CURRENT Diagnosis & Treatment Psychiatry, Second Edition

Michael Ebert, Peter Loosen, Barry Nurcombe, James Leckman

72. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia.

Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS Lancet. 2000 Mar 25; 355(9209):1073-5.

73. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients.

Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich Schneider U Neuroreport. 2000 Dec 18; 11(18):4013-5.

74. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A

Review of the Literature to Date

Jonathan C. Cole, DO, Carolyn Green Bernacki, DO, Amanda Helmer, RN, Narsimha Pinninti, MD, and John P. O'reardon, MD

75. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia.

Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M Biol Psychiatry. 2005 Jan 15; 57(2):188-91.

76. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis.

Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A J Clin Psychiatry. 2010 Apr; 71(4):411-8.

77. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study.

Schneider AL, Schneider TL, Stark H Brain Stimul. 2008 Apr; 1(2):106-11.

78. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 2016.

Philadelphia: Williams & Wilkins.

79. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression.

Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH J Affect Disord. 2013 Jan 10; 144(1-2):153-9.

80. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial.

Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017 Aug 1; 78():61-65.

81. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder.

Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C, Ferreira-Santos E, Meleiro A, Corchs F, Zaghi S, Pascual-Leone A, Fregni F J Clin Psychiatry. 2010 Aug; 71(8):992-9.

82. The functional effect of transcranial magnetic stimulation: signal suppression or neural noise generation

Harris JA, Clifford CW, Miniussi C J Cogn Neurosci. 2008 Apr; 20(4):734-40.

83. Higher cognitive functions: memory and reasoning

Simone Rossi, Stefano F. Cappa, and Paolo Maria Rossini

84. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation.

Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, Rotenberg A Clin Neurophysiol. 2012 Jul; 123(7):1471-3.

85. Transcranial magnetic stimulation in the presence of deep brain stimulation implants: Induced electrode currents.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 2010():6821-4.

86. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV Brain Stimul. 2013 Jan; 6(1):1-13.

87. Safe use of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with implanted vagus nerve stimulators.

Philip NS, Carpenter SL, Carpenter LL Brain Stimul. 2014 Jul-Aug; 7(4):608-12.

88. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report.

Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS J Clin Psychiatry. 1999 Jan; 60(1):50-2.

89. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy.

Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V Neuro Endocrinol Lett. 2008 Feb; 29(1):69-70.

90. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice.

Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, Dunner DL, Lanocha K, Solvason HB, Demitrack MA Depress Anxiety. 2012 Jul; 29(7):587-96.

91. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial.

George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE 3rd, Schwartz T, Sackeim HA Arch Gen Psychiatry. 2010 May; 67(5):507-16.

92. Tütün kullanımının tarihçesi.

Barış Y İ, 2009; 2.

93. Tütünün tarihçesi.

Öztürk Y, Mualla, A. Ya sigara ya sağlık. "1988: 4-10

94. Gıda maddeleri İstanbul; İstanbul Üniversitesi Yayını 1979.

Türkoğlu A. No. 2563. 1979; 188–196.

95. Tütünün dünya'da ve türkiye'de tarihçesi, sigara ve gençlik.

Barış İzzettin T.C Kültür Bakanlığı Yayını, 1997; 4.

96. Sigara ve Sağlık.

Azkan N. 2002; 3.

97. Üniversite Öğrencileri Arasında Sigara İçme Sıklığı (Kesitsel Bir Çalışma).

Akan H, Hayran O, Özcan M, Acar U. Türk Aile Hek Derg 2010;14 (2):71-76

98. Düzce Lisesi öğrencilerinde sigara alışkanlığı.

Arbak P, Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö. 2000; 17-21.

99. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Nicotine psychopharmacology, 2009.

Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. (192):29–60.

100. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®).

Association, A.P., 2013: American Psychiatric Pub.

101. Tobacco use disorder and treatment: new challenges and opportunities.

Ziedonis D, Das S, Larkin C. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Sep;19(3):271-280. Review.

102. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse.

Dani JA, Heinemann S Neuron. 1996 May; 16(5):905-8.

103. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors.

Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, Jou J, Allen V, Tiongson E, Chefer SI, Koren AO, Mukhin AG Arch Gen Psychiatry. 2006 Aug; 63(8):907-15.

104. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected].

Balfour DJ Nicotine Tob Res. 2004 Dec; 6(6):899-912.

105. Operant responding for a visual reinforcer in rats is enhanced by noncontingent nicotine: implications for nicotine self-administration and reinforcement.

Donny EC, Chaudhri N, Caggiula AR, Evans-Martin FF, Booth S, Gharib MA, Clements LA, Sved AF Psychopharmacology (Berl). 2003 Aug; 169(1):68-76.

106. Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement.

Olausson P, Jentsch JD, Taylor JR Psychopharmacology (Berl). 2004 Apr; 173(1-2):98-104.

107. Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems.

Kenny PJ, Markou A J Neurosci. 2005 Jun 29; 25(26):6208-12.

108. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking.

Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A Science. 2007 Jan 26; 315(5811):531-4.

109. Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Inhibits Medial Orbitofrontal Activity in Smokers

Xingbao Li, M.D.,1,2, Gregory L. Sahlem, M.D.,1 Bashar W. Badran, B.S.,1 Lisa M. McTeague, Ph.D.,1 Colleen A. Hanlon, Ph.D.,1,2 Karen. J. Hartwell, M.D.,1 Scott Henderson, B.A.,1 and Mark S. George, M.D.1,2,3*

110. Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers.

Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS, London ED, Olmstead RE, Gan JJ, Costello MR, Shulenberger S, Mandelkern MA, Brody AL Arch Gen Psychiatry. 2011 May; 68(5):505-15.

111. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study.

Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH JAMA. 2000 Nov 22-29; 284(20):2606-10.

112. Smoking and major depression. A causal analysis.

Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC Arch Gen Psychiatry. 1993 Jan; 50(1):36-43.

113. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism.

Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T Arch Gen Psychiatry. 1998 Nov; 55(11):982-8.

114. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants.

Shytle RD, Silver AA, Lukas RJ, Newman MB, Sheehan DV, Sanberg PR Mol Psychiatry. 2002; 7(6):525-35.

115. Tütün kontrolü ve sigara bıraktırma tedavisi.

Tütün Kontrolü Çalışma Grubu. Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi. 2013.

116. Sigara Bırakma Yöntemleri. 2009.

Er M, Karalezli A, Hasanoğlu HC.

117. Treating tobacco use and dependence: 2008 update.

Fiore M, Jaen CR, Baker T, Bailey W, Benowitz N, Curry S, et al. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. 2008.

118. Sigarayı Bırakma Yöntemleri.

Uzaslan E. Sigara ve Sağlık. 2002:441-63.

119. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving

Takuya Hayashi, Ji Hyun Ko, Antonio P. Strafella and Alain Daghera.

120. The craving to smoke in flight attendants: relations with smoking deprivation, anticipation of smoking, and actual smoking.

Dar R, Rosen-Korakin N, Shapira O, Gottlieb Y, Frenk HJ Abnorm Psychol. 2010 Feb; 119(1):248-53.

121. The cue-availability paradigm: the effects of cigarette availability on cue reactivity in smokers.

Carter BL, Tiffany ST Exp Clin Psychopharmacol. 2001 May; 9(2):183-90.

122. Effect of smoking cues and cigarette availability on craving and smoking behavior.

Droungas A, Ehrman RN, Childress AR, O'Brien CP Addict Behav. 1995 Sep-Oct; 20(5):657-73.

123. Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence.

Janes AC, Pizzagalli DA, Richardt S, deB Frederick B, Chuzi S, Pachas G, Culhane MA, Holmes AJ, Fava M, Evins AE, Kaufman MJ Biol Psychiatry. 2010 Apr 15; 67(8):722-9.

124. The neural correlates of subjective value during intertemporal choice.

Kable JW, Glimcher PW Nat Neurosci. 2007 Dec; 10(12):1625-33.

125. Value computations in ventral medial prefrontal cortex during charitable decision making incorporate input from regions involved in social cognition.

Hare TA, Camerer CF, Knoepfle DT, Rangel A J Neurosci. 2010 Jan 13; 30(2):583-90.

126. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A J Neurosci. 2001 Aug 1; 21(15):RC157.

127. Bupropion attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat.

Malin DH, Lake JR, Smith TD, Khambati HN, Meyers-Paal RL, Montellano AL, Jennings RE, Erwin DS, Presley SE, Perales BA Psychopharmacology (Berl). 2006 Mar; 184(3-4):494-503.

128. Persistent and reversible morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens.

Diana M, Spiga S, Acquas E Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug; 1074():446-57.

129. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study.

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F J Psychiatr Res. 2006 Jun; 40(4):307-14.

130. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy

human subjects.

Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R Exp Brain Res. 2006 Oct; 174(3):403-12.

131. Activation instead of blocking mesolimbic dopaminergic reward circuitry is a preferred modality in the long term treatment of reward deficiency syndrome (RDS): a commentary.

Blum K, Chen AL, Chen TJ, Braverman ER, Reinking J, Blum SH, Cassel K, Downs BW, Waite RL, Williams L, Prihoda TJ, Kerner MM, Palomo T, Comings DE, Tung H, Rhoades P, Oscar-Berman M Theor Biol Med Model. 2008 Nov 12; 5():24.

132. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions.

Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS Biol Psychiatry. 2004 May 1; 55(9):882-90.

133. Plasticity in the human central nervous system.

Cooke SF, Bliss TV Brain. 2006 Jul; 129(Pt 7):1659-73.

134. Repetitiv Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence

Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, Wodarz N, Eichhammer P.

135. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking.

Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G J Clin Psychiatry. 2003 Aug; 64(8):951-3.

136. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia.

Wing, V.C., Bacher, I., Wu, B.S., Daskalakis, Z.J., and George, T.P. Schizophr Res. 2012; 139: 264–266

137. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı.

Akdemir A, Örsel S, Dağ İ.,Türkçapar H., İşcan N., Ö. H. (1996). Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 4(4), 251–259.

138. A Ratıng Scale for Depressıon.

Hamilton, M. (1960). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 23, 56.

139. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. J Consult Clin Psychol 1988; 56: 893-897

140. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: psychometric Properties.

Ulusoy M, Şahin N, Erkman H . J Cognitive Psychotherapy: Int Quaterly 1998; 12: 28-35.

141. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity.

Tek C, Uluğ B, Rezaki BG ve ark. (1995) Acta Psychiatr Scand 91(6):410-3.

142. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9.

Yunus Emre Sari, Burcu Kokoglu, Huseyin Balcioglu, Ugur Bilge, Ertugrul Colak, Ilhami Unluoglu Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey

143. Fagerstrom Test For Nicotine Depence: Reliability in a Turkish Sample and Factor Analysis. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç, Bayram NG, Uysal Ö, Yılmaz V, 2004. Tüberküloz ve Toraks

Dergisi, 52(2): 115- 121

144. Nikotin Bağımlılığının Klinik Değerlendirilmesi Clinical Evaluation of Nicotine Dependence

Dr. Leyla SAĞLAM Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

145. Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: A systematic review

Author links open overlay panel

Laura Sagliano Danilo Atripaldi Dalila De Vita Francesca D'Olimpio Luigi Trojano

146. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis

Jack JQ Zhang Kenneth NK Fong Rang - ge Ouyang Andrew MH Siu Georg S. Kranz

147. rTMS of the left dorsolateralprefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex.

ChoS.S.,S trafella A.P. PLOS ONE 2009; 4: e6725

148. Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Nicotine Addiction: Potential and Challenges

Li-Zhuang Yang, Zhiyu Yang, and Xiaochu Zhang

149. Sociodemographic predictors of success in smoking intervention.

Monsó E, Campbell J, Tønnesen P, Gustavsson G, Morera J Tob Control. 2001 Jun; 10(2):165-9.

150. Results from a Factorial Experiment

Loh, W. ve ark. (2018) pp. 59–65.

151. Psychiatric disorders in smokers seeking treatment for tobacco dependence: relations with tobacco dependence and cessation.

Piper, M. E. (2010) Journal of consulting and clinical psychology. American Psychological Association, 78(1), p. 13.

10. EKLER

EK-1 Sosyodemografik Veri Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI BİLİM DALI POLİKLİNİĞİ
SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:
Adı soyad:
Dosya no:
Telefon:
Cinsiyet:
- **1. Kadın**
- **2. Erkek**

Doğum yeri:
Yaş:
Medeni durum:
- **1. Evli**
- **2. Bekar**
- **3. Ayrılmış/Dul**

Çocuk sayısı:
Doğum yeri:
- **1. Kırsal**
- **2. Kent**

Son 10 yıldır yaşadığı yer:
- **1. Kırsal**
- **2. Kent**

Kimlerle yaşıyor:
Kardeş sayısı:
Kaçıncı çocuk:
Eğitim durumu:
- **1. Okuryazar değil**
- **2. Okuryazar**
- **3. İlkokul çıkışlı**
- **4. İlköğretim ya da Ortaokul çıkışlı**
- **5. Lise çıkışlı**
- **6. Üniversite çıkışlı**

Toplam öğrenim süresi:
Çalışma durumu:
- **1. Çalışıyor, İşi:**
- **2. Çalışmıyor, Nedeni:**

Aylık geliri:
Sosyal güvence:
- **1. Var**
- **2. Yok**

Sigara kullanımı
- **-Sigara başlama yaşı:**
- **-Günde kaç adet/paket içiyor:**
- **-Aylık sigara masrafı:**
- **-Ne kadar süredir kullanıyor:**
- **-Sigarayı bırakmayı deneme sayısı:**
- **-Sigarayı bırakabildiği bir dönem var mı, varsa ne kadar süre:**
- **-Sigara bırakma ilaçlarından kullanıp kullanmadığı:**
- **-Kullandıysa ne kadar süre ile hangi tedaviyi almış:**

Madde kullanımı:

1. Var, varsa hangileri, ne kadar süre ile:

2. Yok

Kendine zarar verme davranışı olmuş mu (Self mutilasyon):

1. Var

2. Yok

Psikiyatrik hastalıklar dışında kişide bilinen fiziksel bir hastalık var mı?

1. Var, varsa tanısı nedir, hangi tedaviyi alıyor:

2. Yok

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

1. Var

2. Yok

Ailede sigara kullanan kişi var mı?

(Kan bağı olan kişiler ve varsa eşi/partneri kullanıyor mu diye ayrı ayrı not edilmesi gerekiyor)

1. Var

2. Yok

EK-2 TMS Öncesi Hasta Sorgulama Formu

1. Halen epilepsi tedavisi görüyor musunuz?

□ Evet □ Hayır

2. Daha önce hiç epilepsi tanısı aldınız mı ya da nöbet geçirdiniz mi?

□ Evet □ Hayır

3. Daha önce hiç bayıldınız mı? Evet ise, lütfen tarif edin

□ Evet □ Hayır

---

4. Daha önce hiç müşahede altına alınmanızı gerektirecek ya da bilinç kaybının eşlik ettiği bir kafa travması geçirdiniz mi?

□ Evet □ Hayır

5. Daha önce beyinle ilişkili nörolojik bir hastalık (inme, multipl skleroz, cerrahi işlem vb.) geçirdiniz mi? Evet İse lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

---

6. Kronik ya da çok şiddetli baş ağrısı yakınmanız var mı? Varsa lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

---

7. Herhangi bir işitme sorununuz ya da kulak çınlaması yakınmanız var mı?

□ Evet □ Hayır

8. Kulağınızda koklear implant var mı ya da işitme cihazı var mı? Varsa lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

---

9. Beyninizde, kafatasınızda ya da vücudunuzun herhangi bir yerinde yerleşmiş metal bir cihaz ya da cisim (örneğin; klips, diş implantları, damar içi bobinler, plak gibi) var mı? Varsa lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

---

10. Vücudunuza yerleştirilmiş herhangi bir nörostimülatör (örneğin; derin beyin stimülatörü, epidural/subdural stimülatör gibi) var mı? Varsa lütfen belirtiniz)

□ Evet □ Hayır

---

11. Kalbinizde kalp pili (pacemaker), metal kalp kapağı ya da stent var mı? Lütfen belirtiniz

□ Evet □ Hayır

---

12. Vücudunuzda herhangi bir ilaç infüzyon cihazı(örneğin; insülin pompası) var mı? Varsa lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

---

13. Hamile misiniz ya da olma ihtimaliniz var mı?

□ Evet □ Hayır

14. Halen kullandığınız ilaç ya da madde var mı? Varsa, lütfen listeleyin

□ Evet □ Hayır

---

15. Daha önce size TMU yapıldı mı? Yapıldıysa uygulama esnasında herhangi bir sorun yaşadınız mı? Lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

16. Daha önce hiç MR çektirdiniz mi? Çektirdiyseniz uygulama esnasında herhangi bir sorun yaşadınız mı? Lütfen belirtiniz.

□ Evet □ Hayır

Hastanın adı-soyadı: **Hekim/Hemşirenin adı-soyadı:**

Tarih: **Tarih:**

İmza: **İmza:**

EK-3 Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

1. Günün ilk sigarasını sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?

a. İlk 5 dakika içinde
b. 6-30 dakika içinde
c. 31-60 dakika içinde
d. 1 saatten sonra

2. Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içmemek sizi zorlar mı?

a. Evet
b. Hayır

3. Günün hangi sigarasından vazgeçmek sizin için daha zordur?

a. Sabah ilk içilen sigara
b. Diğer zamanlarda içilen sigaralar

4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?

a. 31 ve daha fazla
b. 21-30 adet
c. 11-20 adet
d. 10 ve daha az

5. Sabahları günün diğer zamanlarına göre daha fazla sigara içiyor musunuz?

a. Evet
b. Hayır

6. Yatmanızı gerektirecek kadar hasta olduğunuz zamanlarda da sigara içer misiniz?

a. Evet
b. Hayır

EK-4 Sigara Ağırlık İndeksi

1. Günün ilk sigarasını sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?

a. İlk 5 dakika içinde
b. 5-30 dakika içinde
c. 31-60 dakika içinde
d. 61 dakika ve sonra

2. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?

a. 31 ve daha fazla
b. 21-30 adet
c. 11-20 adet
d. 10 ve daha az

EK-5 Sigara içme arzusunu ölçmeye yönelik vizüel analog ölçek

1.Gün içinde sigara içme arzunuzun şiddetini aşağıdaki ölçeğe göre değerlendirebilir misiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Hiç yok) (Orta Şiddetli) (Çok şiddetli)

EK-6 Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi Testi

Sigaranın Psikolojik Bağımlılığının Değerlendirilmesi Testi	Sıklıkla	Nadiren	Asla
1.Sigara benim anksiyetemi (kaygımı), kızgınlığımı, stresimi atmama yardımcı oluyor			
2. Sigara bana büyük bir memnuniyet veriyor			
3. Sigara bana istediğim imajı veriyor			
4. Sigara beni daha çekici yapıyor			
5.Sigaranın kanser ve birçok hastalık ve ölüme neden olduğunu biliyorum, buna rağmen sigara içmeye devam edeceğim			
6. Ailemin yanında sigara içmenin onların sağlığını etkilediğini biliyorum, ama sigara içmeye devam edeceğim			
7. Sigara içtiğim zaman başkaları tarafından kabul gördüğümü düşünüyorum			
8. Alkol aldığımda sigara bana daha fazla keyif veriyor			

EK-7 Hamilton Depresyon Ölçeği

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 ya da sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleri ile ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müstereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

0. Düşünce 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. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4 .Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

0. Yok
1. Hafif
2. Ilımlı
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

12. Gastrointestinal somatik semptomlar

0. Yok
1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Bağırsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor yada ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Genel somatik semptomlar

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, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı.

15. Hipokondriyaklık

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

16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatr 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 olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK-8 Yale Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (Y-BOCS)

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru : Takıntılar ne kadar zamanınızı alıyor? (Obsesyonlar kısa ve gelip geçici olarak oluşuyorsa saat olarak zamanı belirtmek olanaklı olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. İstenmeyen düşüncelerin hangi sıklıkla görüldüğünü ve bir günün ne kadarını işgal ettiğini göz önüne alın. Şöyle sorun) : Takıntılı düşünceler ne sıklıkla aklınıza geliyor? (Aşırı olsa bile düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve mantıklı düşünceleri göz önüne almayın).

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az) , veya kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat) , veya sık sık kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden fazladır, ancak hasta günün büyük kısmında obsesyonlardan uzaktır).

3: Ağır (günde 3 – 8 saat) , veya çok sık bir şekilde kısa süreli gelip giden (günde 8 kereden fazladır ve hastanın gününün büyük bir bölümünü işgal eder)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla) , veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden obsesif düşünceler (sayılamayacak kadar çoktur ve obsesyonlar arası süre nadiren bir saati bulur).

2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru : Takıntılarınız sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkiliyor? Bu düşünceler nedeniyle yapmak isteyipte yapamadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında performansın ne kadar etkilenebileceğini, ev hanımıysa ev işlerini ne kadar aksattığını göz önünde tutunuz).

0: Hiç

1: Hafif , sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan derecelerde etki

2: Orta , sosyal ve mesleki etkinlikleri etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki

3: Ağır , sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum

4: Çok ağır , iş göremez durum

3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Takıntılarınız, bu düşünceleriniz sizi ne derece rahatsız ediyor? (Birçok vakada rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastaların çoğu obsesyonlarının "rahatsız edici' olduğunu kabul etmelerine karşın 'anksiyete' yi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semptomlar ile birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: Hiç

1: Hafif, ara sıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan

2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen baş edilebilir durumda olan

3: Ağır, çok sık olarak çok rahatsızlık veren

4: Çok ağır, neredeyse sürekli olan ve iş göremez duruma getiren rahatsızlık

4.OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Takıntılara direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? Bu düşünceler aklınıza gelince ne kadar sıklıkla onları kovmaya yada dikkatinizi başka şeylere vermeye çalışıyorsunuz? (Sadece bu düşünceleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın obsesif düşüncelere direnç sıklığı, bu düşünceleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi bu bölümde istenmeyen düşüncelerin şiddetinden çok kişinin sağlık derecesi sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Obsesyonlar çok azsa hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda '0' puanı veririz).

0: Her zaman takıntılara karşı direnmek için bir çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5.OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECESİ

Soru: Takıntılarınız üzerinde ne kadar kontrolünüz var? Takıntılı düşünceleri durdurmada ya da dikkatinizi başka şeye yöneltmede ne kadar başarılısınız? (bir önceki bölümdeki direncin aksine hastanın obsesyonları kontrol edebilmesi daha çok istenmeyen düşüncelerin şiddeti ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Genellikle bir miktar çaba ve konsantrasyon ile obsesyonları durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

3: Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada nadiren başarılı olabiliyor. Sadece zorlukla dikkatini başka şeylere yöneltebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Çok nadir olarak düşüncesini bu konudan uzaklaştırabiliyor.

6.KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz için ne kadar zaman harcıyorsunuz? (Günlük yaşamsal faaliyetleri törensel davranışlarla yürütme varsa şu soru sorulmalıdır) : Çoğu kişinin günlük faaliyetler için harcadığı süreden (hastanın ritüeli örnek verilebilir; örneğin giyinmek için ne kadar fazla süre harcıyorsunuz / (kompulsiyonlar kısa ve gelip geçici ise, zamanı saat olarak belirtmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. Kompulsiyonların bir günde ne sıklıkta olduğu ve bir günün ne kadarını işgal ettiğinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kompulsif davranışların bir kerede kaç defa tekrarlandığı değil, bir günde ne sıklıkla oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, hasta bir günde 20 kere banyoya gidip ellerini 5 defa hızla yıkıyorsa, bu olayın görülmesi günde 5 kez veya (5x20) 100 kez değil, 20 keredir. Şu soruyu sorun Tekrarlanan hareketleri ne sıklıkla yapıyorsunuz? (Birçok durumda kompulsiyonlar gözle görülebilir davranışlardır [örn. el yıkama], ancak bazen dışarıdan görülmeyen kompulsif davranışlar da vardır [örn. içten kontrol etme]).

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az zaman harcıyor) , veya kompulsif davranışın sıklığı az (günde 8 kereden az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat) veya sık kompulsif davranışlar (günde 8 kereden fazla olmasına karşın, günün büyük kısmı kompulsiyonlardan uzak geçiyor).

3: Ağır (3-8 saat arası süre kompulsiyonlarla geçiyor) veya çok sık kompulsif davranış gösteriyor (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bir kısmı kompulsiyonlarla geçiyor).

4: Çok ağır (günde 8 saatten fazla zaman kompulsiyonlarla geçiyor) veya neredeyse sürekli olan kompulsif davranışlar (sayılamayacak sıklıkta, kompulsif davranışların arasında nadiren bir saat boşluk olur).

7.KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Tekrarlanan hareketleriniz sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkilemektedir? Bu davranışlar nedeniyle yapmadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında ne kadar performans elde edileceğini hesaplayınız).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan etki.

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri kesin olarak etkilediği gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki.

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum.

4: Çok ağır, iş göremez durumda.

8.KOMPULSİF DAVRANIŞ İLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Tekrarlanan hareketi / hareketleri yapmanız engellenseydi ne hissederdiniz? (kompulsif davranışını durdurmaya zorlandığında hastanın duyduğu rahatsızlığın boyutunu derecelendirin. Birçok vakada, rahatsızlık kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi ile geçer. Eğer görüşmecinin yargısı oluşan anksiyete durumunun kompulsiyonların engellenmesiyle azaldığı yönündeyse, şu soru sorulmalıdır: Tamamlandığı konusunda tatmin olana kadar tekrarlanan hareketlerinizi sürdürürken ne kadar sıkıntı duyarsınız?

0: Hiç.

1: Hafif. Kompulsiyonları engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyor; veya kompulsif davranış sırasında çok az sıkıntı duyuyor.

2: Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntısının artabileceğini ancak halen baş edilebilir durumda olduğunu belirtir; veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen baş edildiğini belirtir.

3: Ağır. Eğer kompulsif davranışları engellenirse, belirgin ve çok rahatsız eden sıkıntılı durum veya kompulsif davranışlar gerçekleştirilirken anksiyetede belirgin ve rahatsız edici

artış.

4: Çok ağır. Kompulsif davranışlarına müdahale edildiğinde, sıkıntıda ileri boyutlarda ve iş göremez duruma getiren artış veya kişiyi kompulsif davranışları gerçekleştirilirken iş göremez duruma sokan sıkıntı.

9.KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Tekrarlanan hareketlere direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? (Sadece bu hareketleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın kompulsif hareketlere direnci bu hareketleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi, bu bölümde, kompulsiyonların şiddetinden çok, kişinin sağlık durumu sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, bu işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda "0" puan veriniz).

0: Sorunların üstesinden gelmek için her zaman çaba harcamaktadır; veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymaz.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Kompulsif davranışlara hiç direnç göstermemektedir ve teslim olmuş durumdadır. Bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESİ

Soru: Sizi tekrarlanan davranışları yapmaya zorlayan duygu ne kadar kuvvetli? (Daha sonra şu soruyu sorun): Tekrarlanan davranışlarınızı ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? (Bir önceki bölümdeki direncin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etmedeki yeteneği daha çok istenmeyen hareketlerin ciddiyet derecesi ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için baskı hissetmesine karşın genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı hissediyor ancak güçlükle kontrol sağlayabiliyor.

3: Az miktarda kontrol. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcaması gerekiyor. Sadece, zorlukla, geçiktirebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Hareketi ancak anlık olarak erteleyebiliyor

11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ ACISI

Soru: Düşünce ve davranışlarınız mantıklı mı? (Daha sonra şu soru sorulmalıdır) : Tekrarlanan hareketlerinizi yapmasaydınız ne olurdu? Gerçekten bir şeyler olabileceğinden emin misiniz? (Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inanışlarına dayanarak, hastanın obsesyonuna / obsesyonlarına bakış açısını değerlendirin)

0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.

1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının aşırı ve anlamsız olduğunun tam olarak farkında ancak anksiyetenin ötesinde dikkate alınacak birşey olmadığına tam ikna olmuş gözükmüyor.

2: Orta derecede bir içgörü. Gönülsüzce düşünce ve davranışlarının mantıksız göründüğünü kabul eder, ancak kararsızdır. Gerçek olmayan birtakım korkuları olabilir ancak kesin bir inancı yoktur.

3: Zayıf içgörü. Düşünce ve davranışlarının anlamsız ve aşırı olmadığını düşünür.

4: İçgörüsü kaybolmuş, sanrılı. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğunu düşünür. Tersine olan kanıtlara kayıtsızdır.

12. KAÇINMA

Soru: Takıntılı düşünceleriniz veya istemeden bazı hareketler yapacağınız endişesiyle herhangi birşey yapmaktan, herhangi bir yere gitmekten veya herhangi biriyle olmaktan kaçındığınız oluyor mu? (Eğer evet yanıtını veriyorsa, şu soruyla devam edilmelidir): Bu kaçınma ne oranda oluyor? (kişinin olaylardan kasten kaçındığı durumları derecelendirin. Bazen kompulsiyonlar hastanın korktuğu şeylere dokunmaktan kaçınması şeklindedir. Örneğin, törensel bir şekilde çamaşır yıkaması kompulsiyon olarak değerlendirilir. Bu durum bir kaçınma davranışı değildir. Eğer kişi çamaşır yıkamaktan vazgeçerse, bu bir kaçınmadır).

0: Görünür bir kaçınma yok.

1: Hafif, çok az kaçınma davranışı var.

2: Orta, belirli bir miktar kaçınması var.

3: Ağır, epeyce kaçınma davranışı var ve bu durum belirgin.

4: Çok ağır, kaçınma davranışı oldukça yaygın. Hasta belirtilerini ortaya çıkarabilecek durumlardan kaçınmak için hemen her şeyi yapıyor.

13. KARARSIZLIĞIN DERECESİ

Soru: Diğer kişilerin kolayca karar verebilecekleri ufak şeyler hakkında karar verirken zorluk çekiyor musunuz (örneğin sabahları ne giyeceğiniz konusunda)? (Takıntılı düşüncelere bağlı karar verme güçlüklerini ve gerçekçi sebeplere dayalı tereddütü bu değerlendirmeye katmayınız).

0: Yok.

1: Hafif, ufak şeyler hakkında karar vermekte biraz zorluk çekiyor.

2: Orta, hasta, başkalarının üzerinde bir kez daha düşünmeyecekleri önemsiz konularda bile karar vermekte güçlük çektiğini kendiliğinden belirtiyor.

3: Ağır, sürekli olarak önemsiz şeyleri zihninde ölçüp biçme.

4: Çok ağır, hiçbir karar veremez, iş göremez durumdadır.

14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA

Soru: Kendi kontrolünüzde olmayan olayların sonuçlarından suçluluk duyma eğiliminiz var mı? Başkalarının başına gelen olaylarda da kendinizi sorumlu hissediyor musunuz?

0: Yok.

1: Hafif, sadece sorulduğunda hastanın belli belirsiz sözünü ettiği sorumluluk duygusu.

2: Orta, hasta, kendi kontrolu dışındaki olaylarda bile aşırı sorumluluk hissettiğini kendiliğinden ifade ediyor.

3: Ağır, bu türden düşünceler ileri derecede belirgin ve yaygındır. Kendi kontrolu dışındaki olaylardan sorumlu olduğuna derinden inanmaktadır. Kendini anlamsız hatta saçma bir şekilde suçlar.

4: Çok ağır, sanrısal bir sorumluluk duygusu. (Örneğin kişinin binlerce kilometre uzağında olan bir depremin kendisi kompulsiyonlarını yapmadığı için olduğuna inanması).

15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Çok dikkatli yapmak zorunda olduğunuzu hissettiğiniz için bir işe başlamada ve bitirme zorluğunuz oluyor mu? Günlük işleriniz gereğinden çok zaman alıyor mu? (depresyona ikincil olarak gelişen psikomotor yavaşlamadan ayırınız. Özel obsesyonlar tanımlanamasa bile, olağan işler için harcanan zamanın uzamasını derecelendirin).

0: Hiç yok.

1: Hafif, başlama ve bitirmede ara sıra olan gecikme.

2: Orta, olağan işlerin sıklıkla uzaması ancak geç de olsa mutlaka tamamlanması. Sıklıkla geç tamamlanması.

3: Ağır, olağan işlevlere başlama ve bitirmede olan yaygın ve belirgin zorlama. (Genellikle işin uzaması.)

4: Çok ağır, işlemin tümünde yardım görmeden olağan işlevlere başlayamama ve tamamlayamama.

16. PATOLOJİK KUŞKU

Soru: Belleğinize güvenmediğiniz veya algılarınız (Örneğin gördüğünüz, işittiğiniz ve dokunduğunuz şeyler) konusunda emin olmadığınız oluyor mu? Neyi yapıp neyi yapmadığınız kuşkusu sizi ne derecede rahatsız ediyor?

0: Hiç.

1: Hafif, sadece sorulduğu zaman ifade edilen hafif kendine olan kuşku.

2: Orta, fikirler kendiliğinden belirtiliyor.Hasta kendisine olan kuşkuculuğundan rahatsız. performansı bir miktar etkilemesine rağmen baş edilebilir boyutlarda.

3: Ciddi, algılar ve bellek konusundaki kararsızlık belirgin durumda. Kuşkuculuk sık sık performansı olumsuz olarak etkiliyor.

4: İleri, algılama hakkındaki kuşkular devamlılık kazanmış. Kişi kendinden kuşkulandığından hemen tüm etkinlikleri bozulmuş durumdadır. İş göremez durumdadır. (örneğin hasta “Gördüklerime aklım güvenmiyor.” diye belirtir).

17. GENEL ŞİDDET

Hastanın hastalığının ağırlığı hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0’ dan (hastalığın olmama durumu), 6’ ya (en ciddi hastalık) kadar derecelendirilir. (Hasta tarafından belirtilen rahatsızlığı, gözlenen belirtileri ve bildirilen işlevsel yetersizlik durumlarını dikkate alın. Sizin kanınız, hem bu bilgilerden genel bir sonuca varılması bakımından hem de bilgilerin güvenilirlik ve doğruluğunu belirlemek için gereklidir. Bu kanıya görüşmeyi yaparken elde ettiğiniz bilgilerin ışığında varmalısınız).

0: Hastalık yok.

1: Hafif, kuşkulu veya geçici hastalık. İşlevsel bozukluk yok.

2: Hafif belirtiler. Az miktarda işlevsel bozukluklar.

3: Orta şiddette semptomlar. Çabayla işlevlerini yerine getirebiliyor.

4: Orta – ağır şiddette semptomlar. İşlevler kısıtlanmış.

5: Ağır semptomlar. Büyük oranda ancak yardımla işlevlerini yerine getirebiliyor.

6: Çok ağır semptomlar. Tümüyle iş göremez durumda

18. GENEL DÜZELME

Kendi kanınıza göre ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın hastanın durumunda ilk derecelendirme yapıldığı dönemden bu yana olan iyileşme.

0: Çok daha kötü.

1: Daha kötüye gidiş.

2: Çok az kötüye gidiş var

3: Değişiklik yok.

4: Çok az iyileşme var.

5: Epeyce iyileşme var.

6: Çok fazla iyileşme var.

19. GÜVENİLİRLİK

Derecelendirme puanlarının güvenirliğini puanlandırın. Güvenirliği etkileyen faktörler hastanın doğal iletişim yeteneği ve hasta ile işbirliğinin kurulamamasıdır. Obsesif kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncesini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşabilmesini etkileyebilir. (Bazı obsesyonların içeriği nedeniyle hasta konuşma sırasında kullandığı kelimeleri dikkatle seçiyor olabilir).

0: Mükemmel. Elde edilen bilgilerin doğruluğundan hiçbir kuşku yok.

1: İyi. Güvenilirliği kötü yönde etkileyen faktörler olabilir.

2: Orta. Bazı faktörler güvenilirliği kesin olarak etkilemiştir.

3: Zayıf. Çok az oranda güvenilir.

EK-9 Beck Anksiyete Ölçeği

Aşağıda insanların kaygılı ve endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra , her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini aşağıdaki uygun yere (X) işareti koyarak belirtiniz.

	HİÇ	HAFİF DÜZEYDE Beni pek etkilemedi	ORTA DÜZEYDE Hoş değildi ama katlanabildim	CİDDİ DÜZEYDE Dayanmakta çok zorlandım
1-Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma var mı?				
2-Sıcak ateş basmaları				
3-Bacaklarda halsizlik , titreme				
4-Gevşeyememe				
5-Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6-Baş dönmesi sersemlik				
7-Kalp çarpıntısı				
8-Dengeyi kaybetme korkusu				
9-Dehşete kapılma				
10-Sinirlilik				
11-Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12-Ellerde titreme				
13-Titreklik				
14-Kontrolü kaybetme korkusu				
15-Nefes almada güçlük				
16-Ölüm korkusu				
17-Korkuya kapılma				
18-Midede hazımsızlık yada rahatsızlık hissi				
19-Baygınlık				
20-Yüzün kızarması				
21-Terleme (sıcağa bağlı olmayan)				

EK-10 PHQ-9 Hasta Sağlık Anketi

Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti? (Cevabınızı "✔" işaretiyle gösteriniz)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarıdan fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak				
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek				
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk ve ya çok fazla uyumak				
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması				
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek				
6. Kendinizi kötü hissetmeniz ve ya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz				
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz				
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz ve ya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız				
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız ve ya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri				